HAL open science

Dynamique spatio-temporelle des épidémies de Monkeypox en République Démocratique du Congo

Bien-Aimé Mandja Makasa

To cite this version:

Bien-Aimé Mandja Makasa. Dynamique spatio-temporelle des épidémies de Monkeypox en République Démocratique du Congo. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté; Université de Kinshasa, 2019. Français. ⟨NNT : 2019UBFCE023⟩. ⟨tel-03206357⟩

HAL Id: tel-03206357

https://theses.hal.science/tel-03206357v1

Submitted on 23 Apr 2021

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.

Autorisation HAL

HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

ÉCOLE DOCTORALE n°554 « ENVIRONNEMENTS - SANTÉ »

Thèse en vue de l'obtention du titre de docteur en

SCIENCES DE LA VIE ET DE L'ENVIRONNEMENT

DYNAMIQUE SPATIO-TEMPORELLE DES EPIDEMIES DE MONKEYPOX EN REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO

Présentée et soutenue publiquement par

Bien-Aimé MANDJA MAKASA

Le 28 novembre 2019

Sous la direction des professeurs Frédéric MAUNY, Emile OKITOLONDA et Jean-Jacques MUYEMBE

Membres du Jury

Président : Francisco VEAS, Directeur de Recherche, UMR 5569 LIPMC
Rapporteur : Jean-François ETARD, Directeur de Recherche, TransVIHMI IRD UMI 233 – INSERM U 1175
Rapporteur : Florence FOURNET, Chargée de Recherche, UMR MIVEGEC, CNRS, IRD
Examinateur : Jean-Marie KAYEMBE, Professeur, Université de Kinshasa
Directeur de thèse : Frédéric MAUNY, Professeur, UMR 6249 Chrono-environnement
Co-directeur de thèse : Pascal HANDSCHUMACHER, Docteur, UMR 1252 SESSTIM, IRD
Co-encadrant de thèse : Didier BOMPANGUE, Professeur, Université de Kinshasa et chercheur associé UMR 6249 Chrono-environnement

Remerciements/ Dédicaces

« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, mais parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles »

Sénèque

Je tiens à remercier sincèrement et avec grand plaisir tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce projet de thèse.

Je remercie en premier lieu **l'Unité Mixte de Recherche Chrono-Environnement (UMR 6249 CNRS)** pour avoir accepté de m'accueillir en son sein pendant mon Master 2 et pendant toutes ces années de thèse. Mes remerciements s'adressent particulièrement :

- **Au Professeur Daniel GILBERT (ancien directeur) et à madame Gudrun BORNETTE (actuelle directrice)** pour l'encadrement et l'aide, que j'ai pu bénéficier du laboratoire.
- **Au Professeur Patrick GIRAUDOUX**, pour avoir facilité mon intégration dans le laboratoire et pour le grand rôle, qu'il a joué tout au long de ma formation.
- **Aux Maîtres de Conférence Francis RAOUL, Renaud SCHEIFFLER, Eva AFONSO, Michaël COEURDASSIER, Frédéric GIMBERT**, pour m'avoir accompagné et guidé pendant les premières années de mon apprentissage sur la recherche.
- **A l'équipe des informaticiens Jean-Daniel TISSOT et Charles-Henry FALCONNET**, pour votre disponibilité et votre serviabilité à aider chaque fois que j'en avais besoin.
- **A Sylvie COSTILLE et à Natalie PUILLET**, pour toutes les facilités pendant la résolution des problèmes administratifs et financiers durant tout mon séjour au laboratoire.
- **A tous les autres membres du laboratoire**, pour m'avoir assisté d'une manière ou d'une autre pendant la réalisation de ce travail. Je vous dis merci du fond du cœur.

J'ai une pensée pleine de reconnaissance pour **toute l'équipe du Centre de Méthodologie Clinique (CMC) du CHRU de Besançon** qui m'a chaleureusement accueilli et m'a offert des conditions de travail idéales. Un grand merci à **Sophie Pujol** pour sa gentillesse, son amabilité et sa serviabilité, qui furent de vrais réconforts moraux pendant toutes ces périodes passées loin de ma famille. *« Tu m'as ouvert les portes de ta maison en m'invitant et en me présentant à ton mari et à tes deux enfants et cela sera gravé toujours en lettre d'or dans mon cœur »*. Je remercie aussi **Marc PUYRAVEAU, Anne-Laure PARMENTIER et Bérenger MARTIN**, pour l'aide et l'accompagnement, que j'ai bénéficié de votre part et je vous en suis très reconnaissant. J'ai également une pensée particulière pour **Alice BREMBILLA**, qui a été un grand soutien pour la réalisation de certains résultats clés de ma thèse et je te dis merci pour cela. Merci aussi à **Roxane CHAVERONDIER** pour les corrections d'articles en anglais, pour ton ouverture d'esprit et ta gentillesse, qui nous ont aidé à se sentir chez soi bien qu'étant très loin de mon pays. Ce fut un réel plaisir de travailler parmi vous. Pour tout ce que vous avez fait, je vous dis : « *Vous êtes les bienvenus en République Démocratique Congo* ».

Mes remerciements les plus vifs vont aussi **au Professeur Nadine BERNARD, à Martine GAUTHERON et à tous les responsables de l'Ecole doctorale « Environnements-Santé »**, pour votre disponibilité, votre compréhension, votre sens d'écoute et votre accessibilité, qui nous ont permis d'arriver au bout de ce parcours.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements **aux responsables de l'Université de Franche-Comté et de l'Université de Kinshasa**, pour avoir accepté de signer ma convention de thèse en cotutelle sans laquelle cette aventure n'aura jamais eu lieu.

Je remercie tout particulièrement **le Doyen de la Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa le Professeur Jean-Marie KAYEMBE**, pour toutes les facilités administratives, que j'ai bénéficiées pendant mon parcours de doctorant et pour avoir accepté de se rendre à des milliers de kilomètres pour être examinateur dans mon jury de thèse. Pour tout cela, un grand merci. Je tiens aussi à remercier **le Professeur Georges MVUMBI, ancien Vice-Doyen chargé de la Recherche, de la Spécialisation et de l'Agrégation de la Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa**, pour ses conseils judicieux dans l'orientation de notre intégration dans la Faculté après la thèse.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude **à Florence FOURNET et à Jean-François ETARD**, pour avoir accepté sans hésiter d'assumer le rôle de rapporteurs, malgré leur emploi du temps que j'imagine surchargé. Je leur en suis infiniment reconnaissant et les remercie de l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Je tiens également à remercier **Francisco VEAS** de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être examinateur et président de mon jury de thèse.

Mes remerciements s'adressent également à **Gérard SALEM et Jean-Paul GONZALEZ** pour avoir accepté de faire partie de mon comité de thèse. Votre expertise et votre expérience m'ont été d'un grand apport, en particulier dans le recadrage de la thèse et dans la rédaction des articles scientifiques. Merci de m'avoir fait partager l'étendue de vos compétences, qui m'ont grandement aidé dans l'aboutissement de ce travail.

Mes pensées vont également **à tous les collègues doctorants** avec qui nous avons cheminé ensemble durant toutes ces années de thèse et particulièrement à :

- **Battle KARIMI**, qui a été d'un grand confort pour mon adaptation dans le laboratoire pendant la première année de thèse. Je te remercie aussi pour ta sollicitude, ta serviabilité et ta capacité permanente à te mettre au service des autres. Grand merci pour ton esprit d'initiative par la création de *« R meetup »* où j'ai beaucoup appris en échangeant avec les autres doctorants ;
- **Stéphane PFENDLER**, pour ton amitié et ton ouverture d'esprit, qui m'ont marqué à jamais ;
- **Shinji OZAKI**, pour l'assistance et l'aide chaque fois que j'en avais besoin ;
- **Quentin CUENOT**, qui n'a pas pu mener à terme son projet de thèse, malgré toutes les capacités, dont il a fait montre.

J'ai une pensée pleine de reconnaissance pour les personnes et les différents organismes qui ont permis de financer ces recherches : **l'Organisation pour le Développement Durable de Maï-Ndombe (ODDM-asbl), le Projet d'Appui à la Réhabilitation du Secteur Santé (PARSS) et l'Unité de Recherche et de Formation sur l'Ecologie et le Contrôle des Maladies Infectieuses (UFR ECMI)**. Je vais remercier particulièrement **Dr Georges BAKASWA, ancien Président du Conseil d'Administration de l'ODDM-asbl**, qui a tiré sa révérence et n'a pas pu assister à la concrétisation de ce projet, qu'il portait vraiment à cœur. Pour tout ce que tu as fait, je dis seulement : *« Reposes en paix cher président et je ne*

t'oublierai jamais ». Mes vifs remerciements s'adressent aussi **aux Dr Justin BOKABO et Gédéon SAMBA**, respectivement ancien et nouveau **Directeur du Programme National d'Eradication de la Dracunculose (PNED)**, pour l'aide financière obtenue du programme à travers les différentes missions de terrain.

Je remercie aussi **la Direction de la Lutte contre la Maladie (DLM ou 4ème Direction) du Ministère de la Santé Publique de la République Démocratique du Congo (RDC)** pour avoir rendu disponible les données épidémiologiques, sans lesquelles cette thèse n'aurait simplement pas pu se faire. Je tiens aussi à exprimer mes sincères remerciements à **l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB)** pour avoir rendu accessible certaines données de confirmation biologique.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à mon unité d'affectation dans la Faculté de la Médecine de l'Université de Kinshasa ou **l'Unité de Recherche et de Formation sur l'Ecologie et le Contrôle des Maladies Infectieuses (UFR ECMI)**. Elle m'a fourni le support logistique, l'aide technique et financière dont j'avais besoin pour mener à bien ce projet de recherche. Mes remerciements particuliers s'adressent à :

- **Fanny MVIOKI et Josué NDEKO**, pour tous allers et retours au bâtiment administratif de l'Université de Kinshasa et pour le suivi de tous mes dossiers administratifs sans lesquels mes inscriptions n'auront jamais été effectives à l'école doctorale ;
- **Esther TAMUKEY, Dagliche BAYINA, Mireille DADUA et tous les stagiaires**, pour les efforts et les sacrifices consentis dans la mise à jour de toutes les bases de données de l'Unité, sans lesquelles aucune thèse ne sera possible ;
- **Dr Mireille BABAZANGA, Dr Eric BOKABO et Papy ANSOBI**, pour avoir continué à faire fonctionner l'Unité pendant que nous étions en train de finaliser nos thèses à l'extérieur du pays ;
- **Dr Harry KAYEMBE et Dr Tonton MVITA**, pour l'assistance et votre disponibilité dans l'élaboration de certaines cartes de mes articles ;
- **Dr Doudou BATUMBO et Dr Serge MAZAMAYI**, pour votre aide aussi bien matérielle qu'humaine. *« Vous êtes les vrais héros dans l'ombre de cette thèse. Sans votre soutien et assistance, je ne sais pas si cette thèse aurait arrivé à terme. Merci pour tout ce que vous avez fait et je vous serai toujours reconnaissant »*.

- **Dr Guyguy KAMWIZIKU,** pour ton oreille attentive et pour le réconfort dans les moments difficiles ;
- **Tous les autres membres de l'unité**, pour toutes vos contributions de près ou de loin dans la réalisation de ce projet de recherche. Veillez recevoir l'expression de ma plus haute gratitude.

Je tiens également à remercier chaleureusement **le Dr John LONGRI et sa femme Mireille MPELO, le Dr Jean-Robert MUSITI, le Professeur Eric MAFUTA, Dr Tharcisse IPAN et sa femme Nelly INKOMFU**. *« C'est dans les temps difficiles qu'on reconnaît les vrais amis. Pendant toutes ces années de la traversée de désert, vous avez été les seuls amis fidèles, qui ont soutenu ma famille. Je ne trouve même pas les mots pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait. Sachez seulement que vous avez un frère sur lequel vous pouvez compter ».*

Je voudrais également exprimer ma profonde gratitude **à tous les encadrants de la thèse** :

- **le Professeur Frédéric MAUNY**, pour l'encadrement scientifique, ta disponibilité, ton accessibilité et ton soutien sans faille malgré tes multiples occupations. Tout au long de ces années, tu m'as inculqué non pas seulement tes valeurs scientifiques et intellectuelles mais aussi tes valeurs humaines, qui m'ont réellement transformé. *« Fred, tu as été pour moi comme un grand frère, qui s'est investi à fond et à veiller pour que le petit frère ne rentre pas mains bredouilles en Afrique. Pour tout cela, je ne te remercierai jamais assez »* ;

- **le Dr Pascal HANDSCHUMACHER**, pour avoir accepté sans hésitations à m'encadrer en Master 2 et ensuite en thèse pendant que personne ne pouvait oser investir le moindre centime sur moi. Je te remercie aussi pour ton apport scientifique et ta touche de géographe de la santé, que tu as sus imprégner dans ce travail. J'ai également été marqué par ton hospitalité, ton accueil et les repas partagés ensemble avec ta femme **Françoise** durant mes séjours à Strasbourg ;

- **le Professeur Didier BOMPANGUE**, pour m'avoir ouvert « les portes » du laboratoire Chrono-Environnement et rendu possible le début de cette aventure. Ton encadrement scientifique a joué un rôle prépondérant pour que je puisse basculer de la

vision de l'« épidémiologie classique » vers celle de l'« éco-épidémiologie ou épidémiologie environnementale ». Je te remercie aussi pour tout ton investissement et tous tes sacrifices pour cette thèse et pour continuer à faire fonctionner notre Unité de Kinshasa. *Je te dis : « Pendant cette thèse, tu as été pour moi comme un mentor, un ami et un frère. Tu m'as transmis un grand apport scientifique et tu m'as ouvert les portes de ta maison où j'étais bien accueilli et aidé durant tout mon séjour à Besançon. Pour cela, je te serai toujours reconnaissant et je prie l'Eternel qu'il puisse te rendre au centuple tous les sacrifices, que tu fais pour les autres »* ;

- **le Professeur Emile OKITOLONDA**, pour m'avoir encadré en Master 1 à l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Kinshasa et avoir accepté d'être le co-Directeur de ce travail. Malheureusement, il a quitté la terre de nos ancêtres et n'a pas pu assister à l'aboutissement de travail de recherche. Je lui dis : *« cher maître, je tire au plus bas mon chapeau à l'ensemble de tout votre immense œuvre scientifique et je vous souhaite de reposer en paix »*.

- **le Professeur Jean Jacques MUYEMBE**, pour avoir accepté d'être le Directeur et le garant scientifique de mon projet de recherche pour la partie de la RDC et ceci malgré ses multiples occupations. *« Pour cela, je vous dis merci cher maître »*.

Je voudrai aussi remercier sincèrement **le Professeur Erik-André Sauleau** de l'Université de Strasbourg, pour m'avoir fait bénéficier de son expertise et son vaste savoir sur la modélisation Bayésienne.

Enfin, que seraient ces remerciements sans exprimer sa gratitude aux **membres de famille** qui nous soutiennent au jour le jour ? J'ai une pensée pleine de reconnaissance à :

- **la famille chrétienne de Besançon**: les pasteurs Emmanuel, Georges et Dicson, le berger Eymard, les frères Paolo, Noël, Glody, Junior, Victor, les sœurs Sabrina, Bellange, Sandrine, Belle, Multivette, Salomé, les mamans Stéphanie, Chinalda, Brigitte, Clarisse, Bibiche, les papas Brice et Antonio et tous les autres membres de l'église Vie Chrétienne pour l'aide, l'assistance et les moments intenses de prière partagés ensemble ;

- **la famille chrétienne de Kinshasa**: les pasteurs Pépé LUTETE, Christian MANDA, Denis-Grâce et tous les autres serviteurs pour leur soutien dans la prière pendant que le désespoir commençait à gagner l'âme ;

- **la famille BOMPANGUE : Joëlle, Didier, Sharon, William, Joseph, Menahem et Joël**. *« Vous avez été la première famille, qui m'a accueilli dans cette ville froide de Besançon. Vous m'avez considéré comme l'un de vos frères, vous m'avez nourri et m'avez montré beaucoup d'amour. Vous avez été pour moi un grand soutien dans les moments difficiles. Pour tout cela, je vous dis merci infiniment, vous êtes devenus ma famille et je vous porterai toujours dans mon cœur ».*

- **Tontons Victorien et Jean-Claude**, pour avoir accepté de relire mon mémoire de Master 2, pour votre amitié et votre intérêt tout le long de mon séjour à Besançon.

- **la famille MOUYOKI : Alex, Emmanuel, Lys, Kimsley, Bénie, Emmanuelle et Noham**. *« Vous avez été la deuxième famille qui m'a adopté à Besançon. Emmanuel, tu n'as pas seulement été pour moi un pasteur mais plutôt un ami et un frère. Je te remercie pour ton oreille attentive à mes problèmes et pour ta promptitude à apporter de l'aide chaque fois que j'en avais besoin. Je n'oublierai pas les moments passés ensemble avec ta famille, les repas partagés presque chaque dimanche après le culte et les invitations pour les réveillons de Noël. Je manque même les mots pour vous remercier et je dis simplement merci du fond du cœur »* ;

- **la famille KIAMWANGANA : papa Grégoire, maman Mimi, Elvis, Youri, Lionel et Jordan**, pour l'hospitalité et l'accueil dans leur appartement chaque fois que j'étais de passage à Paris. Je vous remercie pour l'aide, les petits soins et votre disponibilité à m'accueillir ou m'accompagner à l'aéroport. Ce sont des choses que je n'oublierai jamais ;

- **ma belle-mère Francine KIBIKU, maman Sylvie, maman Adi et papa Nixon**, pour avoir été pour nous nous un oasis de réconfort dans les moments les plus pénibles.

- **Mack, Zoé, Franco et Brigitte**, pour toute l'aide et l'assistance que j'ai bénéficiées de votre part.

- **ma mère**, pour tes sacrifices, ton affection et ton amour. *« Tu t'es grandement battue et investie pour que j'étudie dans de très bonnes écoles et que je suive le bon chemin dans la vie. Malheureusement, la mort t'a arrachée très tôt et n'a pas permis que tu puisses savourer le lucre de ce travail. J'espère que là où tu es, tu es fière de ton fils. Que ton âme repose en paix »* ;

- **ma grande sœur Marie-Claude MANDA**, pour ton sens d'abnégation, ton dévouement et ton amour envers ta famille. *« Tu as sacrifié ta jeunesse et ta vie pour permettre à chacun d'entre nous d'émerger dans la vie. Tu as toujours fait passer l'intérêt de tes frères et sœurs en premier lieu. Pour cela, je prie l'Eternel qu'il t'accorde une longue vie pour que tu puisses bénéficier les fruits de ce long investissement »* ;

- **mes sœurs Lisette et Clarisse MANDJA**, pour avoir été les deux piliers, sur lesquels ma famille a su s'appuyer pendant mes longues périodes d'absence. Je vous remercie d'avoir été présentes chaque fois que ma famille avait besoin de l'aide ;

- **mes frères et sœurs**, pour leur soutien tant matériel que moral ;

- **mes neveux Trésor MBULA et Patrick MALUAVENGI,** pour votre assistance et votre soutien tout au long de ce parcours ;

- **mes enfants : Divine, Jérémie, Sarah et Jemima**, pour les sacrifices et les renoncements consentis. *« Vous avez été privés de la présence de votre papa pendant plusieurs années et cela s'est même ressenti par la baisse de vos résultats scolaires. Je vous assure que ces sacrifices ne sont pas en vain, vous serez les premiers à récolter les fruits de cette dure labeur »* ;

- **ma femme Fleurise MANDJA,** pour ton amour, ton soutien indestructible durant toutes ces années et ta compréhension pour les moments difficiles. *« Tu es le seul artisan de ce travail. Tu t'es sacrifiée et a accepté « l'inacceptable » pour que cette thèse arrive à la fin. Le jour où les bandits avez visité la maison en mon absence, si quelque chose t'était arrivée ou aux enfants, est-ce que cette thèse aurait-elle continué ? Merci mon amour pour tous ces sacrifices, que l'Eternel te bénisse et te rende au centuple tout ce que tu as perdu ou manqué pendant toutes ces années ».*

Résumé

Le monkeypox (MPX) est une maladie rare sévère causée par un virus très proche de celui de la variole et touche initialement des animaux et des hommes (anthropozoonose) vivant dans des régions situées à proximité des forêts denses d'Afrique centrale et occidentale. A elle seule, la RDC notifie près de 85 % de cas humains connus et ce pays a enregistré plusieurs épidémies ces dernières années.

Actuellement une majorité d'auteurs s'accorde sur le fait qu'après 30 ans de cessation des campagnes de vaccination contre la variole, il est observé une très grande recrudescence de cas de MPX dans plusieurs régions tropicales dont la RDC, ce qui commence à poser un réel problème de santé publique. Cependant, le MPX reste une maladie peu étudiée et les facteurs liés à sa transmission et à sa distribution spatiale et temporelle demeurent mal connus.

Cette recherche a été conduite pour contribuer à construire un estimateur de la prévalence du MPX à l'échelle de la RDC, comprendre les déterminants des dynamiques de ses répartitions spatiale et temporelle. En premier lieu, un score a été construit pour évaluer le niveau d'adéquation entre les données de la morbidité rapportée par la Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte (SIMR) en RDC et la morbidité réelle. Dans un second temps, l'identification des agrégats spatiaux et temporels du MPX en RDC a été réalisée à l'échelle des Zones de Santé (ZS) à l'aide des statistiques de balayage rétrospectif. Dans un troisième temps, la recherche des facteurs environnementaux associés à l'occurrence des cas de MPX en RDC a été conduite.

Un score simple et pragmatique a été élaboré pour quantifier la validité de données générées par la SIMR en RDC. L'étude de la recherche des agrégats spatiaux du MPX a montré une sur-incidence des cas rapportés dans les deux foyers « traditionnels » des districts de Sankuru et de la Tshuapa mais avec une extension dans certains districts environnants au fil des années. Ceci suggérerait ainsi l'identification des épicentres originels probables du MPX dans la cuvette centrale du Congo et leurs espaces de diffusion et/ou d'apparition secondaire selon une dynamique établie sur deux dizaines d'années. L'analyse temporelle annuelle a mis en évidence une tendance saisonnière caractérisée par une augmentation des cas de MPX pendant la saison sèche. Le modèle développé suggère que plusieurs facteurs environnementaux physiques sont positivement associés à l'incidence du MPX mais ne suffisent pas à eux seuls à comprendre complètement l'émergence et la persistance des épidémies du MPX en RDC. Ces résultats suggèrent qu'il nous faut à l'avenir complexifier notre modèle par l'introduction de facteurs socioéconomiques et anthropologiques dans la construction du système pathogène du MPX afin de mieux rendre compte de la réalité des liens que les hommes entretiennent avec leur environnement, modulant ainsi leurs niveaux d'exposition et de risque.

Cette étude a permis de cibler des espaces et périodes à haut risque de MPX en RDC, favorisant ainsi la production d'informations spatio-temporelles nécessaires à la définition de niveaux de priorités pour les interventions de prévention et de lutte contre cette maladie en

RDC. Enfin, ces résultats ouvrent des pistes d'investigation pour les autres pays africains concernés.

Mots clés : monkeypox, République Démocratique du Congo, Score d'adéquation, Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte, morbidité rapportée, morbidité réelle, SaTScan, agrégats spatio-temporels, modèle Bayésien, facteurs environnementaux.

Abstract

Monkeypox (MPX) is a rare severe viral zoonotic smallpox-like disease affecting animals and humans living within tropical rain forest of West and Central Africa. The Democratic Republic of Congo (DRC) reports nearly 85 % of all known human cases and this country experienced several outbreaks over the past few years.

After 30 years of cessation of vaccination campaigns against smallpox, the majority of authors agree that a significant rise of MPX cases is observed in several tropical regions including the DRC and this becomes a real problem for public health. However, MPX remains a rarely studied disease and the factors related to its transmission and its spatial distribution remain poorly understood.

This research was conducted to contribute building a MPX prevalence estimator in scale of DRC and to understand the determinants of its spatial and temporal distribution. First, a score was constructed to assess the level of adequacy between reported morbidity generated by Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) data in DRC and real morbidity. Then, a study of the search for MPX spatial and temporal clusters in the DRC at the HZ scale was carried out using the SaTScan® software. Finally, a hierarchical Bayesian model was developed to explore the association between MPX cases and specific environmental risk factors with R®.

A simple and pragmatic score was elaborated to quantify the validity of data generated by the IDSR in the DRC. The study of MPX spatial aggregates research showed an over-incidence of reported cases in the two traditional foci of Sankuru and Tshuapa districts but with an extension in some surrounding districts over the years making these areas epicenter of the circulation of the MPX pathogen in the central basin of Congo. The temporal analysis highlighted a seasonal trend with an increase in MPX cases during the dry season. The developed model suggests that several major physical environment factors alone are positively associated with the disease incidence but are not sufficient to fully understand the emergence and persistence of MPX outbreaks in the DRC. Therefore, it is necessary to take into account socio-economic as well as anthropological factors, which will support understanding the people relationships with their environment as the driver of risk exposure.

Our study allowed targeting high-risk areas and periods that could be prioritized for prevention and interventions to control monkeypox outbreaks in DRC and other concerned African countries.

Key words: monkeypox, Democratic Republic of Congo, adequacy score, Integrated Disease Surveillance and Response, reported morbidity, real morbidity, SaTScan, spatio-temporal clusters, Bayesian model, and environmental factors.

Liste de publications et communications relatives aux travaux de thèse

Publications

Mandja BM, Bompangue D, Handschumacher P, Gonzalez JP, Salem G, Muyembe JJ and Mauny F. The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review. *BMC Public Health*. 2019; 19:e624. https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3.

Mandja BM, Brembilla A, Handschumacher P, Bompangue D, Gonzalez JP, Muyembe JJ and Mauny F. Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000-2015. *EcoHealth*. August 2019; https://doi.org/10.1007/s10393-019-01435-1.

Mandja BM, Handschumacher P, Bompangue D, Gonzalez JP, Muyembe JJ, Sauleau EA and Mauny F. Primary forest, poverty and high temperature as drivers for the monkeypox transmission in Democratic Republic of Congo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 (under review).

Poster

Mandja BM. (2017). Monkeypox in the Democratic Republic of Congo (DRC): identification of the epicenter of the disease? *International conference on Impact of Environmental Changes on Infectious Diseases (IECD)*. Trieste, Italia. 17-19 May 2017. (cfr annexes)

Communication orale

Mandja BM. (2017). Le Monkeypox : Une maladie émergente illustrant le concept de One Health. Séminaire Master GERIS (Gestion de l'Environnement, des Risques Infectieux et Sanitaires), Faculté de Médecine, Université de Bourgogne-Franche Comté, Besançon, France. 4 avril 2017.

Mandja BM. (2017). Identifying spatial and temporal clusters of monkeypox in Democratic Republic of Congo (DRC) from 2000 to 2015. Forum des Jeunes Chercheurs, Ecole doctorale Environnement et Santé, Université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France. 15 juin 2017.

Mandja BM. (2018). Données issues de la surveillance intégrée de la maladie et riposte en République démocratique du Congo : développement d'un score évaluant la qualité des données des maladies à surveillance hebdomadaire. Séminaire IRESAP veille sanitaire, Faculté de Médecine, Université de Bourgogne-Franche Comté, Besançon, France. 8 février 2018.

Culture scientifique et Communications tout publique

Finale régionale de Ma Thèse en 180 secondes de l'Université Bourgogne-Franche Comté. Amphithéâtre Chosson, Institut national supérieur des sciences agronomiques (AgroSup), Dijon. 4 avril 2017.

Atelier Expérimentarium auprès d'une classe de CM2 de l'école Helvétie. Besançon, 7 avril 2017.

Atelier Expérimentarium dans le cadre de Cybertech (concours de robotique collégien) à la Maison des étudiants de l'université. Fabrika sciences, Université Bourgogne-Franche Comté, Besançon. 23 mai 2017.

Atelier Expérimentarium dans le jardin botanique de Besançon. 2 juillet 2017.

Nuit Européenne des Chercheurs : participation aux Speed Searching. Maison des sciences de l'homme et de l'environnement. Besançon. 29 septembre 2017.

Journal Diversions de Besançon de novembre 2017 : rubrique : Culture – Tourisme – Loisirs et Actualités. Article sur la Culture scientifique intitulé : « Bien-Aimé chasseur de virus ». (cfr annexes)

Atelier Expérimentarium dans le cadre des animations du dimanche à la Fabrika sciences, Université Bourgogne-Franche Comté, Besançon. 17 décembre 2017.

Table des matières

Remerciements/ Dédicaces 3
Résumé 13
Abstract 15
Liste de publications et communications relatives aux travaux de thèse 17
Table des matières 20
Liste des abréviations et acronymes 22
Table de figures 24
Liste des tableaux 25
Introduction 27
Problématique 27
Hypothèse 29
Objectifs 30
Plan de la thèse 30
Chapitre 1 - Contexte de l'étude 34
1. Site de l'étude : la RDC 35
1.1. Situation géographique et démographique 35
1.2. Situation politique et économique 37
1.3. Fonctionnement du système sanitaire 37
Chapitre 2 - Synthèse bibliographique 40
1. Infection humaine du virus de monkeypox 41
2. Organisation de la lutte contre la maladie en RDC 61
3. Déterminants des écarts entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle 70
4. Méthodes d'analyse et d'identification des clusters 79
5. Etudes de corrélation écologique. 89
6. Sources, description et limites des variables environnementales de l'étude 94
Chapitre 3 : (article 1)- Evaluation du niveau d'adéquation entre les données de morbidité rapportée générée par la Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte (SIMR) et la morbidité réelle 103
1. Résumé de l'article 1 104
2. Article 1: The Score of Integrated Disease Surveillance and Response data Adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review 113

Chapitre 4 : (article 2) - Identification des hétérogénéités spatiales et des zones spécifiques touchées par le monkeypox en RDC 120

1. Résumé de l'article 2 121

2. Article 2: Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000-2015..... Erreur ! Signet non défini.**30**

Chapitre 5: (article 3) - Identification des caractéristiques environnementales des zones de santé susceptibles d'expliquer les hétérogénéités observées dans la distribution spatiale et temporelle des cas 135

1. Résumé de l'article 3 136

2. Article 3 : Primary forest, poverty and high temperature as drivers for the Monkeypox Transmission ine Democratic Republic of Congo Erreur ! Signet non défini.**45**

Chapitre 6 - Discussion et perspectives 153

1. Rappel des principaux résultats et leurs limites..... 154

2. Discussion générale 159

3. Perspectives de recherche..... 167

4. Recommandations opérationnelles 170

Références bibliographiques 172

Annexes 183

Liste des abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARO	Arbre de régression oblique
ASBL	Association Sans But Lucratif
BCZS	Bureau Central de la Zone de Santé
BYM model	Besag, York and Molié model
CART	Classification and Regression Tree
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CISSIDA	Centre d'Information Stratégique sur le Syndrome d'Immunodéficience Acquise
CMC	Centre de Méthodologie Clinique
CNRS	Centre National de Recherche Scientifique
CS	Centre de Santé
DGLM	Division Générale de la Lutte contre la Maladie
DPS	Division Provinciale de Santé
DRC	Democratic Republic of Congo
ESP	Ecole de Santé Publique
EDS	Enquête Démographique et Sanitaire
HGR	Hôpital Général de Référence
IBE	Indice du Bien-être Economique
ICF International	Inner City Fund International
IDSR	Integrated Disease Surveillance and Response
INRB	Institut National de Recherche Biomédical
LISA	Local Indicators of Spatial Association
MAUP	Modifiable Areal Unit Problem
MCMC	Markov Chains Monte Carlo
MPX	Monkeypox
MPSMRM	Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité
MSF/F	Médecins sans Frontière France
MSP	Ministère de la Santé Publique
ODDM	Organisation pour le Développement Durable de Maï-Ndombe
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PARSS	Projet d'Appui à la Réhabilitation du Secteur Santé
PCA	Paquet Complémentaire d'Activités
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEV	Programme Elargi de vaccination
PFA	Paralysie Flasque Aigüe
PMA	Paquet Minimum d'Activités
PNED	Programme National d'Eradication de la Dracunculose
PS	Poste de santé

RDC	République Démocratique du Congo
RR	Risque Relatif
SIA	Score of IDSR data Adequacy
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SIMR	Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte
SNR	Systèmes Nationaux de Recherche
SpODT	Spatial Oblique Decision Tree
UFR ECMI	Unité de Recherche et de Formation sur l'Ecologie et le Contrôle des Maladies Infectieuses
SRSS	Stratégie de Renforcement du Système de Santé
UMR	Unité Mixte de Recherche
UNC	University of North Carolina
UNIKIN	Université de Kinshasa
USA	United States of America
VMPX	Virus du Monkey Pox
WHO	Word Health Organization
ZS	Zone de Santé

Table de figures

Figure 1: Carte administrative de 26 provinces de la RDC avec les pays limitrophes 35
Figure 2: Micrographie électronique montrant des particules d'orthopoxvirus dans une biopsie de la peau d'un homme lors de la flambée épidémique de 2003 des États-Unis dans l'Etat de Wisconsin (Di Giulio and Eckburg, 2004). 42
Figure 3: Taxonomie du virus du MPX (Fenner et al., 1988) 42
Figure 4: enfant atteint de monkeypox (http: //www.who.int) 44
Figure 5: Classification des cas de MPX en fonction du score de sévérité des lésions cutanées selon l'OMS (Breman et al., 1980). 45
Figure 6: Cycle de transmission de monkeypox (Fuller et al., 2011) 46
Figure 7: Pays ayant notifié des cas confirmés de monkeypox, Afrique, 1970-1986, (Sklenovská and Van Ranst, 2018) 47
Figure 8: Evolution annuelle des cas suspects de MPX, 1996-2003 (Ekwanzala and Yokouidé, 2008). 50
Figure 9: Etats des USA touchés par l'épidémie de MPX en 2003 (www.cdc.gov) 52
Figure 10: Distribution géographique des cas de MPX dans l'Etat d'Unity au Soudan en 2005 (Formenty et al., 2010). 53
Figure 11: Micrographie électronique d'un spécimen d'une biopsie cutanée d'un patient infecté par le virus du MPX. L'image montre des kératinocytes avec un grand nombre des virions matures (flèche pleine) et les virions immatures dans le processus d'assemblage (flèche en pointillé). Micrographie de Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin. (Nalca et al., 2005) 58
Figure 12: Organisation du système de surveillance épidémiologique des cas suspects de MPX en RDC 66
Figure 13: Carte des districts (provinces) sanitaires avec ou sans surveillance active de Monkeypox, RDC, 2000-2015 67
Figure 14: Carte des zones de santé avec ou sans surveillance active de Monkeypox, district (province) Sankuru, 2003-2019 68
Figure 15: Carte des zones de santé avec surveillance active de Monkeypox, district (province) Tshuapa, 2010-2015 69
Figure 16: Différents types de morbidité (Brücker and Fassin, 1989) 71
Figure 17: Le modèle comportemental d'utilisation des services de soins d'Andersen intégrant les retours d'expérience des patients (image tirée de la thèse de Joy Raynaud, 2013) (Raynaud, 2013). 73
Figure 18: La construction du concept d'accès aux soins selon R. Penchansky et J. W. Thomas, 198 (image tirée de la thèse de Joy Raynaud, 2013) (Raynaud, 2013). 74
Figure 19: Déterminants des écarts entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle 78

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition géographique des cas de monkeypox, Afrique, 1970-1986 (WHO, 2011)..... 48
Tableau II: Diagnostic différentiel entre le MPX, la variole et la varicelle (Di Giulio and Eckburg, 2004)..... 56
Tableau III: Avantages et inconvénients des méthodes d'identification des clusters 87

Introduction

Problématique

Le monkeypox (MPX) est une maladie causée par un virus très proche de celui de la variole et touche des animaux et des hommes (anthropozoonose) vivant dans des régions tropicales souvent humides (Arita et al., 1985; Breman, 2000). Les personnes sont contaminées soit par un contact direct avec un animal infecté soit par un contact direct avec un homme infecté à travers ses sécrétions biologiques (Ježek and Fenner, 1988; Sale et al., 2006). La majorité des cas survient en Afrique occidentale et centrale (Breman, 2000; Heymann et al., 1998; Learned et al., 2005; Müller et al., 1988a).

A elle seule, la RDC notifie près de 85 % des cas connus (Arita et al., 1985; Ekwanzala and Yokouidé, 2008). Ce pays a connu plusieurs épidémies dont la plus importante est celle survenue dans la ZS de Katako-Kombe dans le district du Sankuru (province du Kasaï Oriental) entre 1996 et 1997 avec 511 cas suspects rapportés (Centers for Disease Control and Prevention, 1997; Hutin et al., 2001; Mukinda et al., 1997).

Après l'identification du premier cas humain de MPX en 1971 chez un enfant de la RDC (Ladnyj et al., 1972; Marennikova et al., 1972), des cas de cette maladie furent observés de manière sporadique parmi les personnes ayant été en contact direct avec les animaux infectés (Arita et al., 1985).

Actuellement une majorité d'auteurs s'accorde à dire qu'après 30 ans de cessation des campagnes de vaccination contre la variole, il est observé une très grande recrudescence de cas de MPX dans plusieurs régions tropicales dont la RDC, recrudescence commençant à poser un réel problème de santé publique (Fuller et al., 2011; Rimoin et al., 2010). Ceci a suscité un regain d'intérêt pour cette maladie qui fait l'objet de plusieurs projets de recherches depuis la fin des années 1990.

D'après les travaux sur les épidémies récentes de MPX, plus de 90 % des patients atteints par le MPX sont âgés de moins de 30 ans, et n'ont donc pas été vaccinés contre la variole parce que nés après 1980 (Reynolds and Damon, 2012; Rimoin et al., 2010).

De l'hypothèse initiale d'un réservoir simien exclusif à l'origine des premières épidémies de MPX (Arita et al., 1985; Mutombo et al., 1983), nous sommes passés à l'hypothèse d'un réservoir plus diversifié, les singes ne représentant eux même parfois que des cas de contamination secondaire à partir des populations d'écureuils (genre *Funisciurus anerythrus*), seuls mammifères auprès desquels le virus du MPX a été jusqu'à présent isolé (Khodakevich et al., 1988, 1986).
L'identification de ces premiers réservoirs a conduit à un début de caractérisation de certains environnements spécifiques qui pourraient être liés à l'émergence des cas de MPX. Les villages situés à proximité des forêts denses, à proximité de grandes plantations de palmiers à huile, habitats où l'on retrouve une grande population d'écureuils (se nourrissant de noix de palme), semblent présenter un risque plus élevé (Fuller et al., 2011; Khodakevich et al., 1988; Rimoin et al., 2010).

Toutefois, ces premiers éléments de compréhension du MPX restent limités, ne permettant pas encore de répondre à de nombreuses questions que pose la dynamique spatiale et temporelle du MPX dans les régions affectées (Ellis et al., 2012; Fuller et al., 2011; Reynolds and Damon, 2012b).

Une des limites principales des travaux actuels réside dans la taille des échelles où ces recherches ont été menées. Ces échelles spatiales qui sont soit très larges (continent) (Ellis et al., 2012; Levine et al., 2007), soit locales (district médical dans un pays) sans pour autant descendre à l'échelle des processus de la transmission (Fuller et al., 2011; Khodakevich et al., 1988; Rimoin et al., 2017). Ainsi, la possibilité de mise en évidence des mécanismes liés à l'émergence, à la diffusion et à la récurrence de ces épidémies de MPX (Ellis et al., 2012; Fuller et al., 2011; Levine et al., 2007; Rimoin et al., 2010) dont les fonctionnements et dynamiques ne peuvent être perçus que par des analyses multi-échelles.
En plus des limites liées à ces échelles spatiales uniques, les périodes étudiées étaient courtes (moins de deux ans) (Rimoin et al., 2010) ou correspondant à des périodes de survenue des épidémies rapportées (Arita et al., 1985), limitant la possibilité de mise en évidence d'éventuelles périodicités de cette maladie endémo-épidémique. D'où la difficulté de déceler des périodes d'accalmie, période où un renforcement des actions de lutte pourrait conduire à un meilleur contrôle voire une élimination de la maladie dans les populations humaines.

En outre, les travaux antérieurs semblent ne pas prendre en compte le rôle des facteurs socioéconomiques qui définissent la manière dont les hommes exploitent les ressources pour leur existence (influant ainsi aussi bien sur les espaces parcourus que les contacts avec certaines espèces animales) et ni les facteurs socioculturels, qui déterminent les comportements humains, les exposant ou les protégeant contre le même phénomène morbide.

Par ailleurs, une croissance progressive de la diffusion spatiale de cette maladie est également observée ces dernières années. Depuis 2005, la distribution géographique du MPX semble évoluer avec la survenue de cas au Soudan, en dehors des zones de forêts d'Afrique Equatoriale (Damon et al., 2006; Formenty et al., 2010). Hors d'Afrique, c'est en 2003 que les premiers cas humains de MPX ont été identifiés dans l'état de Wisconsin aux Etats-Unis suite à l'importation des rongeurs sauvages du Ghana (rat géant de Gambie, loir africain, écureuil arboricole) (Croft et al., 2007; Ligon, 2004; Reed et al., 2004).

Il a également été aussi remarqué que les cas de MPX ne sont que très peu rapportés dans certaines provinces de la RDC (le Bas-Congo, le Katanga, les Nord et Sud Kivu), ces provinces possédant pourtant des caractéristiques environnementales propices à l'émergence de cette maladie. Ce constat suggère que les facteurs socio-anthropologiques et ceux déterminant la relation de l'homme à l'environnement, responsables de la transmission et de l'émergence du MPX, ne sont pas encore bien connus.

Toutes ces questions sans réponses limitant la mise en place d'une stratégie globale de lutte, sont à l'origine du projet actuel visant à initier en République Démocratique du Congo, une étude globale multi échelle pour la compréhension de l'épidémiologie du MPX à travers une approche écologique.

Hypothèse

Le présent travail repose sur le constat d'une inégale distribution du MPX en RDC. Nous formulons l'hypothèse que cette inégale distribution de la maladie observée en RDC est susceptible de traduire aussi bien : 1/ l'inégale existence d'espaces favorables au virus et à ses réservoirs ; 2/ des relations différenciées entretenues par les sociétés humaines avec des environnements au sein desquels circule le virus ; 3/ la variabilité des efforts et des capacités

du dépistage du système des soins à l'échelle de sous-espaces de la RDC. Les trois niveaux de déterminants sont bien sûr susceptibles de s'articuler au sein de systèmes pathogènes favorisant l'inégale expression spatiale et temporelle du MPX observée en RDC.

Objectifs

Partant de cette hypothèse qui souligne différents niveaux d'incertitudes face à la réalité de la distribution de la maladie, l'objectif global de ce travail de thèse est de contribuer à construire un estimateur de la prévalence du MPX à l'échelle de la République Démocratique du Congo et de comprendre les déterminants de sa répartition spatiale et temporelle.

Les objectifs spécifiques de ce travail sont de :

- Construire une méthode permettant d'évaluer le niveau d'adéquation entre les données de morbidité rapportée générée par la Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte (SIMR) et la morbidité réelle afin de les rendre disponibles pour la recherche et la santé publique dans les pays en développement.
- Identifier les hétérogénéités spatiales et les zones spécifiques touchées par le MPX en RDC.
- Identifier les caractéristiques environnementales des zones de santé susceptibles d'expliquer les hétérogénéités observées dans la distribution spatiale et temporelle des cas.

Plan de la thèse

Cette thèse est constituée de 6 chapitres précédés d'une introduction. Le premier chapitre de ce travail présente le contexte et la situation générale du site de l'étude. Le second chapitre aborde, d'abord, un état de l'art sur les connaissances actuelles sur l'infection humaine du virus de monkeypox (Chapitre 2 §1). Cet état de l'art est suivi, ensuite, par la présentation de l'organisation de la lutte contre la maladie en RDC (Chapitre 2 §2) et d'une revue des déterminants susceptibles d'expliquer les écarts entre les données de morbidité rapportée et la morbidité réelle (Chapitre 2 §3). Ce chapitre développe, enfin, les méthodes de détection des clusters spatiaux, temporels et spatio-temporels (Chapitre 2 §4), fait une brève description des analyses de corrélation écologique (Chapitre 2 §5) et présente les sources, la description et les limites des variables environnementales de l'étude (Chapitre 2 §6).

Les chapitres 3 à 5 récapitulent les analyses réalisées pour répondre aux trois objectifs spécifiques de la thèse :

- Le troisième chapitre s'intéresse à l'évaluation du niveau d'adéquation entre les données de morbidité rapportée générées par la SIMR et la morbidité réelle. Pour cela, un score a été construit à partir des variables identifiées dans la littérature. L'application du score aux 15 maladies sous surveillance hebdomadaire par la SIMR en RDC a permis de proposer un classement selon la potentielle utilisation des données de ces maladies pour la recherche. Les analyses du chapitre 3 sont présentées sous forme d'un article scientifique publié en langue anglaise (Article I), précédé d'un résumé en français.

- Le quatrième chapitre cherche à identifier les clusters spatiaux ou spatio-temporels à haut risque du MPX à l'échelle des ZS de la RDC. A cet effet, une analyse utilisant la méthode de balayage de fenêtre mobile de Kulldorff a été utilisée. Cela a permis de mieux cibler les espaces de la maladie et de mieux connaitre les périodes de résurgence de cette maladie, connaissance essentielle pour lutter efficacement contre une maladie dans un pays à faible ressource comme la RDC. Les analyses du chapitre 4 sont également présentées sous forme d'un article scientifique publié en langue anglaise (Article II), précédé d'un résumé en français.

- Le cinquième chapitre traite l'analyse de la relation entre la distribution des cas de MPX à l'échelle des ZS de la RDC et en fonction de certaines caractéristiques environnementales. A cet égard, un modèle explicatif hiérarchique bayésien a été développé en utilisant les variables suivantes : proportion de la superficie de la ZS couverte par la forêt dense, proportion de la superficie de la ZS avec déforestation ou taux de déforestation, proportion de la superficie de la ZS traversée par des rivières ou cours d'eau, indice de bien-être Economique (IBE), altitude, précipitations et températures mensuelles moyennées sur 30 ans, nombre de médecins pour 10 000 habitants, nombre d'infirmiers pour 1000 habitants, densité de la population, densité des routes, densité des cours d'eau et feux de forêt et de brousse. Les analyses du chapitre 5 sont présentées sous forme d'un article scientifique en langue anglaise, actuellement soumis pour publication à la revue Plos Neglected Tropical Disease. Il est aussi précédé d'un résumé en français.

Enfin, le sixième chapitre reprend, dans un premier temps, les principaux résultats obtenus et les discute en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles. Dans un deuxième temps, il formule des recommandations opérationnelles et propose des perspectives futures pour améliorer la compréhension et la lutte contre le monkeypox en RDC et en Afrique.

CHAPITRE 1

CONTEXTE DE L’ETUDE

1. Site de l'étude : la RDC

1.1. Situation géographique et démographique

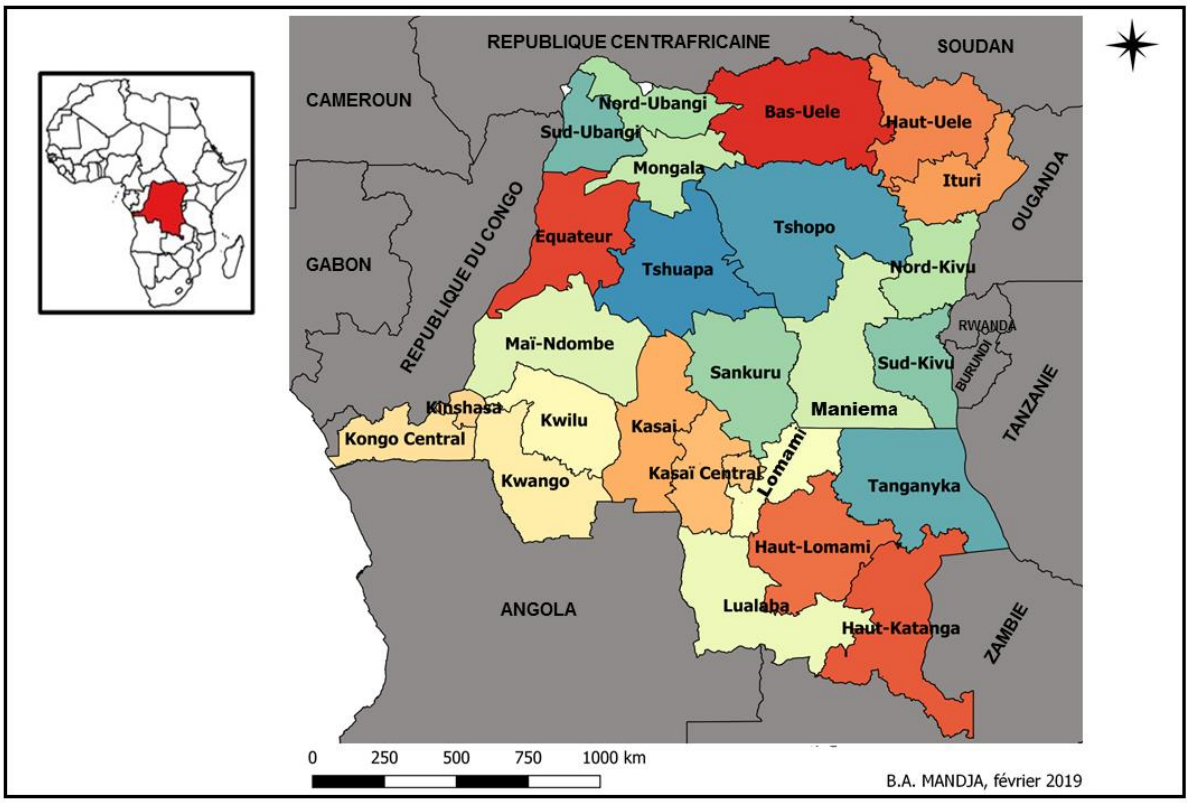


Figure 1: Carte administrative de 26 provinces de la RDC avec les pays limitrophes

La RDC est située en Afrique Centrale, de part et d'autre de l'Équateur, entre la 5° latitude nord et 13° latitude sud. Neuf pays partagent des frontières avec la RDC : la République du Congo et l'Angola à l'Ouest, la République Centrafricaine et le Sud-Soudan au Nord, l'Ouganda, le Rwanda, le Burundi et la Tanzanie à l'Est, la Zambie et une partie de l'Angola au Sud (Figure 1). La RDC est le deuxième pays d'Afrique après l'Algérie par la superficie : 2 345 409 km², soit plus de 4 fois celle de la France.

La population de ce pays a été estimée en 2012 à 77,8 millions d'habitants, soit une densité de 24 habitants au km², une de plus faible en Afrique. La RDC est caractérisée par un taux de croissance moyen de 3,4 %. Sa population est relativement jeune car près de sa moitié (52 %) est âgée de moins de 15 ans. Selon le dernier recensement scientifique de 1984, près de 70 % de la population de la RDC habiterait en milieu rural contre environ 30 % en milieu urbain. Cependant, cette proportion en milieu urbain devrait s'accroitre compte tenu de nombreux

déplacements des populations consécutifs aux multiples conflits armés de ces dernières années. Le taux global d'alphabétisation des adultes est égal à 91,1 % pour les hommes et inférieur à 81 % pour les femmes. Les milieux ruraux se caractérisent par de taux très faibles comparativement aux milieux urbains (MPSMRM, MSP et ICF International, 2014).

Sur le plan administratif, suite à la dernière réforme institutionnelle, la RDC est subdivisée en 25 provinces, plus la capitale Kinshasa, toutes dotées de la personnalité juridique : Bas-Uélé, Equateur, Haut-Lomami, Haut-Katanga, Haut-Uélé, Ituri, Kasaï, Kasaï Central, Kasaï Oriental, Kongo Central, Kwango, Kwilu, Lomami, Lualaba, Maï-Ndombe, Maniema, Mongala, Nord-Kivu, Nord-Ubangi, Sankuru, Sud-Kivu, Sud-Ubangi, Tanganyika, Tshopo, Tshuapa et Kinshasa.

Ce pays est caractérisé par un relief très varié. Sa partie centrale est occupée par une cuvette centrale qui correspond à 48 % de la superficie du territoire national et dont l'altitude moyenne est de 350 m. Cette cuvette est entourée de plateaux étagés qui continuent jusque dans les pays limitrophes, sauf dans sa partie orientale où les plateaux se terminent par des montagnes culminant à des altitudes dépassant moyennement les 1 000 m.

Le pays possède des forêts qui couvrent une superficie de près 155,5 millions d'ha dont 99 millions d'ha de forêts denses humides, ce qui représentent 48 % du territoire national. Le taux annuel de déforestation est évalué à 0,20 % par an. Le Nord du pays est dominé par des grands domaines de forêt équatoriale, l'est du pays borde le Grand rift de l'Afrique et on y trouve des montagnes, des collines, des grands lacs puis les volcans.

Le réseau hydrographique de la RDC est très riche. Il est principalement composé du bassin du fleuve Congo qui, long de 4 700 km, traverse le pays d'Est en Ouest dans sa partie nord et, du nord au sud dans sa partie occidentale avant de se jeter dans l'océan Atlantique. Ce réseau est également constitué de plusieurs grandes rivières et de nombreux lacs.

Ce pays connaît quatre climats : un climat équatorial dans la cuvette centrale, un climat tropical humide au Nord et au Sud, un climat tropical tempéré d'altitude à l'Est et un climat de type montagnard dans l'extrême Est (Tsalefac et al., 2015).

1.2. Situation politique et économique

Bien que dotée d'énormes potentialités humaines, minières, agricoles, et énergétiques, la situation sociale de la population congolaise est caractérisée par une forte dégradation de son pouvoir d'achat au fil de temps l'ayant amené actuellement dans un état de pauvreté accrue. La précarité de la situation sociale se pose avec beaucoup plus d'acuité en milieu rural suite à la destruction et au manque d'entretien des infrastructures socio-économiques (voies de communication en particulier) à cause de l'absence des structures spécialisées de l'Etat et des effets de plusieurs conflits armés qu'a connu le pays depuis plus de 3 décennies. Ceci a comme conséquence que la majorité de la population de l'intérieur du pays vit essentiellement de l'agriculture et de la chasse pour subvenir aux besoins de leur famille.

Sur le plan socio-politique et des conflits armés, après plusieurs années de crise, une tendance à la stabilisation est observée depuis 2006 (date des premières élections libres). Toutefois, il persiste encore des poches de conflits principalement dans les provinces du Nord et du Sud-Kivu (dans des localités frontalières du Rwanda, du Burundi et de l'Ouganda).

1.3. Fonctionnement du système sanitaire

Sur le plan sanitaire, La RDC a adhéré depuis 1981 à la politique des soins de santé primaires de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le système sanitaire national est structuré comme une pyramide avec trois niveaux : le niveau central, le niveau intermédiaire ou provincial et le niveau périphérique.

Le niveau central joue le rôle normatif, il édicte les politiques, les stratégies, les normes et les directives. Il est composé du Cabinet du Ministre, du Secrétariat général avec 13 directions et 52 programmes spécialisés et des hôpitaux nationaux.

Le niveau intermédiaire ou provincial assure l'appui technique au développement des ZS. Il réalise aussi le suivi et la mise en œuvre des directives et politiques au niveau de ces institutions sanitaires. Il est formé de 26 divisions provinciales de santé (DPS).

Le niveau périphérique correspond au niveau opérationnel de la mise en œuvre de la politique des soins de santé primaires. Il est constitué de 516 zones de santé avec 393 Hôpitaux Généraux de Référence (HGR) opérationnels et 8 504 aires de santé dont 8 266 disposent d'un Centre de Santé (CS). Les CS apportent un Paquet Minimum d'Activités (PMA), composé des soins curatifs, préventifs, promotionnels et de réadaptation tandis que les HGR

fournissent un Paquet Complémentaire d'Activités (PCA) en améliorant la qualité du PMA des CS.

En 2006, la Stratégie de Renforcement du Système de Santé (SRSS) a été adoptée par le Ministère de la Santé Publique et ses partenaires. Elle a été mise en place pour remédier à la fragmentation de l'offre des soins apportée par les ZS, qui étaient devenus sélectifs et non globaux, continus et intégrés. Cette situation était consécutive à l'application de la politique de l'aide internationale qui était essentiellement destinée à la lutte sélective contre la maladie et non au développement global des ZS.

CHAPITRE 2

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Infection humaine du virus de monkeypox

1.1. Étiologie

Le monkeypox (MPX) est une maladie virale touchant des animaux et des hommes (anthropozoonose) vivant dans des régions tropicales souvent humides (Arita et al., 1985; Breman, 2000). L'agent responsable de MPX est un virus à ADN (Acide désoxyribonucléique) bicaténaire (composé d'une double chaine) formé de 196.858 paires de base. Doté d'une enveloppe et d'une morphologie complexe, il mesure 140 à 260 nm de diamètre et 220 à 450 nm de longueur (Jahrling et al., 2007) (Figure 2).

Ce virus a été isolé pour la première fois en 1958 dans un laboratoire danois sur des singes importés de Singapour (Magnus et al., 1959). Il fait partie des virus du genre *Orthopoxvirus* (Fig.2), de la sous-famille des *Chordopoxvirinae* et de la famille des *Poxviridae* (Fenner et al., 1988; Hendrickson et al., 2010). Cette famille est constituée de 3 genres susceptibles de provoquer les maladies chez l'homme (Figure 3) :

1. le genre **Orthopoxvirus** avec 4 espèces (le virus de la variole, le virus de la vaccine, le virus de **monkeypox** et le virus du cowpox) ;

2. le genre **Parapoxvirus** avec 3 espèces (le virus du pseudocowpox, le virus de la dermatite pustulaire bovine et le virus de la dermatite pustulaire contagieuse) ;

3. les virus **non classés** dont : le *Molluscum contagiosum* et le tanapox.

Dans le genre Orthopoxvirus, le virus du MPX (VMPX) est très proche de celui de la variole. Une étude a montré qu'il existait une ressemblance génomique entre les deux virus à 93,6 %. Néanmoins, la structure de leur génome était très différente dans les parties distales, responsables du codage de la virulence et des facteurs déterminant les hôtes pour chaque virus. L'analyse phylogénétique réalisée avait mis en évidence que le virus de MPX et le virus de la Variole sont deux espèces qui ont évolué de façon indépendante, ce qui exclut l'idée d'une mutation de la variole en virus du VMPX (Shchelkunov, 2013).

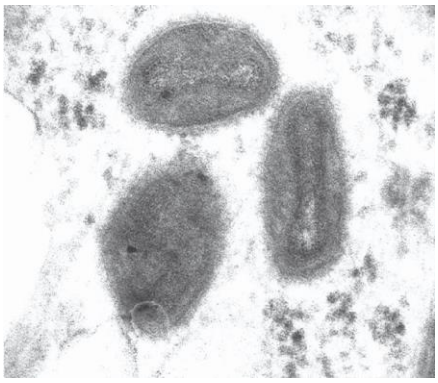


Figure 2: Micrographie électronique montrant des particules d'*Orthopoxvirus* dans une biopsie de la peau d'un homme lors de la flambée épidémique de 2003 des États-Unis dans l'Etat de Wisconsin (Di Giulio and Eckburg, 2004).

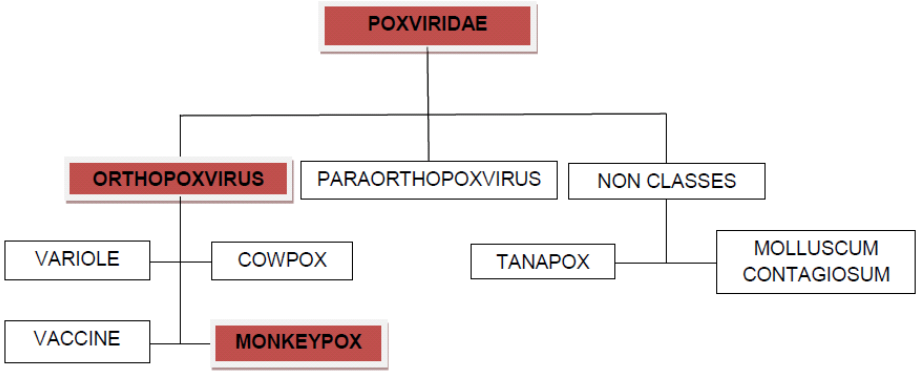


Figure 3: Taxonomie du virus du MPX (Fenner et al., 1988)

Actuellement, il existe deux groupes génomiques différents du VMPX : le groupe de l'Afrique Centrale et celui de l'Afrique de l'Ouest (Chen et al., 2005). Le groupe centre-africain est caractérisé par une grande virulence et une importante transmissibilité interhumaine responsable de niveaux élevés de létalité (1,5 à 10 %) (Heymann et al., 1998; Ježek and Fenner, 1988). Les souches de l'Afrique l'Ouest sont, quant à elles, moins pathogènes et moins virulentes (Likos et al., 2005; Saijo et al., 2009). La différence de virulence entre les deux souches dépend en grande partie de l'expression des protéines virales responsables de l'immuno-modulation (capacité du virus à modifier les réactions immunitaires de l'organisme surtout dans le sens de l'inhibition) et de la pathogénicité (capacité d'un germe à provoquer la maladie) de chaque groupe.

1.2. Tableau clinique

La présentation clinique du MPX est assez similaire à celle de la variole. La période d'incubation (intervalle s'écoulant entre la contamination et l'apparition de premiers symptômes) varie entre 10 et 14 jours. La maladie commence par un syndrome prodromique caractérisé par la fièvre, des céphalées intenses, de douleurs dorsales, de myalgie (douleurs musculaires), une grande asthénie (sensation de grande fatigue) et des lymphadénopathies (tuméfaction des ganglions lymphatiques) (Di Giulio and Eckburg, 2004; Ježek et al., 1988; Ježek and Fenner, 1988).

Il est important de signaler que les lymphadénopathies ne sont pas observées au cours de la variole et par conséquent peuvent-être considérées comme un signe spécifique du MPX. Elles ont été décrites chez environ 90 % de patients atteints de MPX. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales et peuvent survenir au niveau de la région cervicale, sous-mandibulaire, post-auriculaire, axillaire ou inguinale, ou encore dans plusieurs régions au même moment. La période prodromique dure généralement un à trois jours avant l'apparition de l'éruption cutanée maculo-papuleuse (Damon, 2011; Di Giulio and Eckburg, 2004; Ježek and Fenner, 1988; Nalca et al., 2005).

Les éruptions cutanées typiques du MPX débutent sous forme des macules (petite lésion cutanée non palpable sous forme de coloration rougeâtre des téguments) ou des papules (petite lésion cutanée circonscrite, solide, résistante à la palpation et de la taille d'une tête d'épingle). Elles sont très sensibles à la palpation et leur diamètre est compris entre 2 à 5 mm. Ces lésions suivent généralement une distribution centrifuge : elles apparaissent premièrement aux extrémités c'est-à-dire au visage, avant-bras, mains, jambes et pieds, avant de se propager sur tout le corps. Les lésions peuvent également se trouver sur les muqueuses de la bouche, de la langue et sur les organes génitaux Ces éruptions progressent des papules vers les vésicules (lésions cutanées remplies d'un liquide séreux ou blanchâtre), les pustules (lésions cutanées remplies d'un liquide purulent ou de pus), les lésions ombiliquées et les croutes pendant environ 14 à 21 jours avant que la desquamation intervienne en laissant souvent des cicatrices dépigmentées (Figure 4) Contrairement à la variole, il n'a pas encore été documenté un cas de forme hémorragique de MPX (Di Giulio and Eckburg, 2004; Ježek and Fenner, 1988; Nalca et al., 2005).

Figure 4: Enfant atteint de monkeypox (http: //www.who.int)

Selon le score de « sévérité clinique », l'OMS subdivise les cas de MPX en forme clinique légère, modérée, sévère et grave. Cette classification est basée sur la quantification des éruptions cutanées. Ainsi, les quatre formes cliniques de l'infection au virus de MPX sont les suivantes (Figure 5) :

- Forme légère ou bénigne : patient avec moins de 26 lésions cutanées sans incapacité physique et n'ayant pas besoin des soins spéciaux ;

- Forme modérée : patient avec 26 à 100 lésions cutanées, incapable de réaliser la plupart d'activités physiques mais ne nécessitant pas des soins infirmiers ;

- Forme sévère : patient avec 101 à 250 lésions cutanées, se caractérisant par une incapacité physique complète et nécessitant des soins médicaux ;

- Forme grave : patient avec plus de 250 lésions cutanées, avec incapacité physique complète et nécessitant des soins intensifs) (Breman et al., 1980; Ježek and Fenner, 1988) (Figure 4).

Il existe aussi des formes subcliniques de MPX. Ces cas ont été décrits chez des personnes exposées n'ayant jamais développé les signes cliniques de la maladie mais dont les examens sérologiques étaient positifs (Jezek et al., 1987; Lederman et al., 2007; MacNeil et al., 2011; Reynolds et al., 2010).

Les cas de décès peuvent survenir pour un sujet sur dix atteint de la maladie (Ježek and Fenner, 1988). Chez certains patients, des séquelles plus ou moins importantes peuvent être observées telles que des cicatrices varioliques, des cicatrices chéloïdiennes, une chute totale ou partielle des cheveux (alopécie), des opacités cornéennes et des cas de cécité uni ou bilatérale. Certains patients peuvent développer les infections bactériennes secondaires de la peau et des tissus mous, des vomissements avec déshydratation, une bronchopneumonie, une encéphalite et une septicémie (Di Giulio and Eckburg, 2004; Nalca et al., 2005).

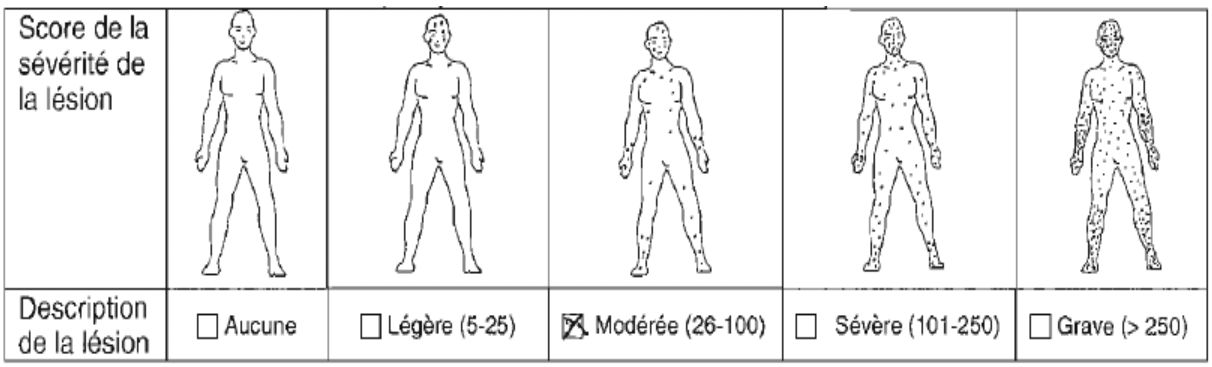


Figure 5: Classification des cas de MPX en fonction du score de sévérité des lésions cutanées selon l'OMS (Breman et al., 1980).

1.3. Épidémiologie et écologie

1.3.1. Modes de transmission

On distingue deux types de transmission du virus (Figure 6) :

- Transmission animale ou contamination primaire
- Transmission interhumaine ou contamination secondaire

1.3.1.1.Transmission animale ou contamination primaire

Les cas primaires sont contaminés par contact direct avec du sang, des liquides organiques, des éruptions cutanées ou les morsures d'animaux infectés (Breman et al., 1980; Huhn et al., 2005; Ježek et al., 1988). Certaines études ont démontré la présence des antigènes viraux et les particules du virus mature dans les poumons des animaux malades. Cela suggère que la transmission entre les animaux pourrait également se faire à travers les gouttelettes respiratoires (Khodakevich et al., 1988; Xiao et al., 2005). Les facteurs de risque de l'infection à MPX sont principalement les activités de piégeage et de la chasse des animaux susceptibles d'être les réservoirs du VMPX, le transport ou le dépeçage des proies infectées,

la manipulation par les enfants des carcasses des animaux contaminés, la préparation de l'animal ou de sa consommation, ou encore à l'occasion d'une morsure par un animal blessé. Les épidémies en Afrique surviennent souvent lors de la manipulation et de la préparation d'animaux sauvages, servant de viande de brousse destinée à la consommation et à la commercialisation (Jones et al., 2008; Wolfe et al., 2005; Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005).

1.3.1.2.Transmission interhumaine ou contamination secondaire.

La transmission interhumaine peut résulter d'une contamination par voie respiratoire pendant un contact face-à-face prolongé, par un contact étroit avec les sécrétions corporelles d'une personne infectée ou encore à partir des objets récemment contaminés par le virus (les vêtements, les draps de lits…) (Arita et al., 1985; Fenner et al., 1988; Ježek et al., 1988). Elle peut également se produire par inoculation ou par voie placentaire (orthopoxvirose simienne congénitale) (WHO, 2011).

La transmission animale ou primaire est prépondérante et essentielle. Les premières études l'ont estimée à 78 % (Arita et al., 1985). Cependant, actuellement il est observé une tendance à un changement lent mais évident du mode de transmission de la maladie. Cette situation est consécutive à la croissance de nombre de personnes susceptibles non vaccinées contre la variole. (Fuller et al., 2011; Rimoin et al., 2010). C'est ainsi que la grande flambée épidémique de Katako-Kombe (RDC) s'était caractérisée par une transmission interhumaine très élevée, soit 78 %. (Centers for Disease Control and Prevention, 1997; Hutin et al., 2001; Mukinda et al., 1997).

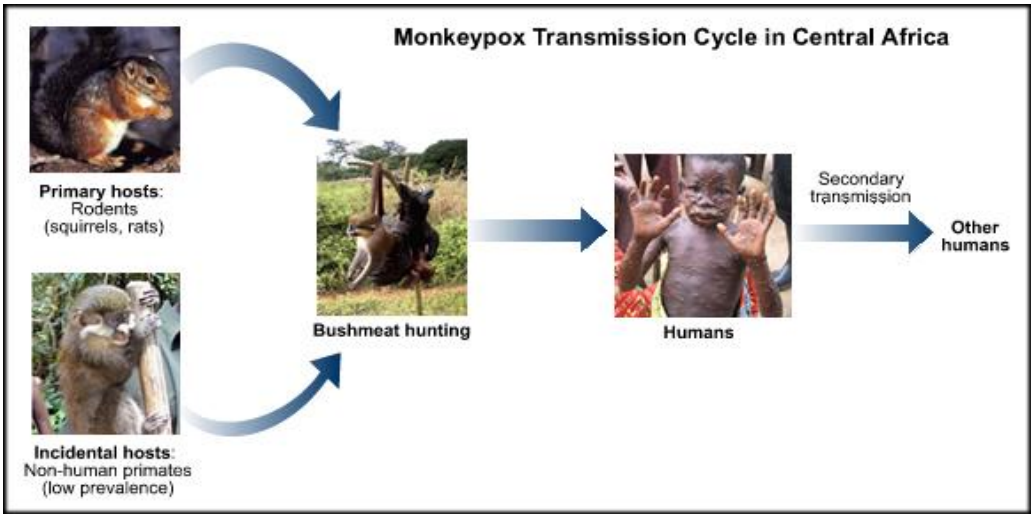


Figure 6: Cycle de transmission de monkeypox (Fuller et al., 2011)

1.3.2. Répartition géographique des cas.

Le premier cas humain avait été identifié en 1970 au Zaïre, l'actuelle République Démocratique du Congo (RDC) dans la province de l'Equateur chez un nourrisson de 9 mois. (Ladnyj et al., 1972; Marennikova et al., 1972). Depuis lors, la majorité des cas ont été signalés dans des zones de forêts ombrophiles tropicales du bassin du Congo et d'Afrique de l'Ouest (Arita et al., 1985; Breman et al., 1980).

En Afrique de l'Ouest les cas ont été enregistrés au Nigeria, en Côte d'Ivoire, au Liberia et au Sierra Leone (Breman, 2000; Foster et al., 1972; Lourie et al., 1972). Les pays d'Afrique centrale, ayant déjà notifié les cas de MPX sont : la République du Congo, le Cameroun, la République Centre Africaine, le Gabon et la RDC (Berthet et al., 2011; Heymann et al., 1998; Learned et al., 2005; Meyer et al., 1991; Müller et al., 1988b; WHO, 2011; Reynolds et al., 2013) (Figure 7).

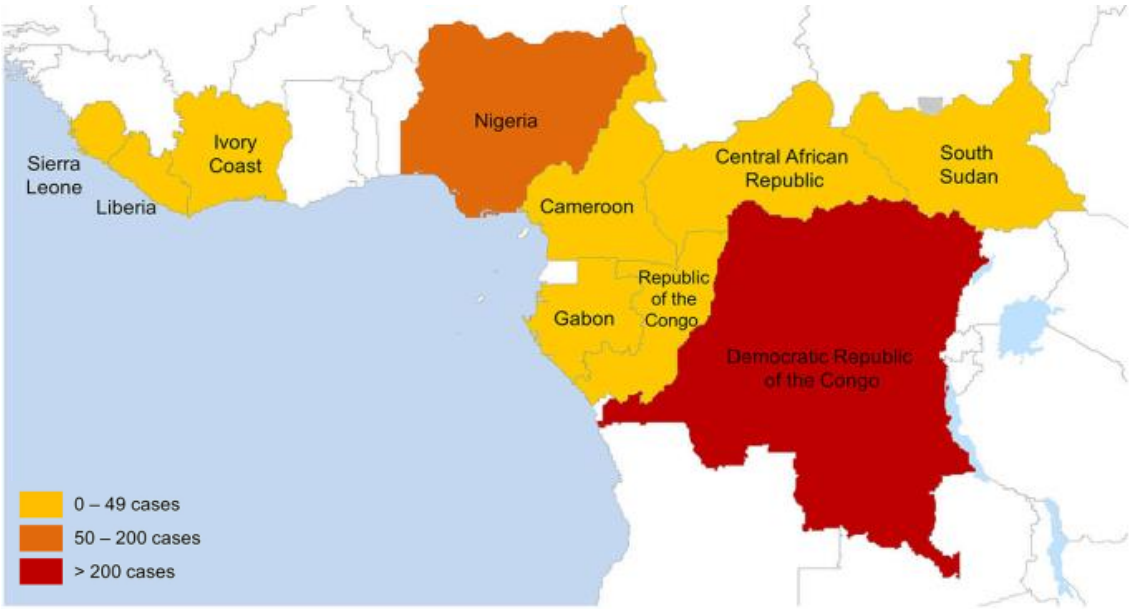


Figure 7: Pays ayant notifié des cas confirmés de MPX, Afrique, 1970-1986, (Sklenovská and Van Ranst, 2018)

1.3.3. Émergence du monkeypox et son évolution actuelle

Depuis la découverte du VMPX en 1958, d'autres épizooties ont été régulièrement observées parmi les primates d'Afrique ou d'Asie dans les laboratoires d'Europe et d'Amérique de 1959 à 1969. Cependant, aucun cas n'avait été signalé parmi les personnes qui entraient en contact avec les animaux malades (Heymann et al., 1998).

Le MPX apparait pour la première fois comme une entité nosologique distincte en 1970 en RDC en pleine Campagne Globale d'Eradication de la variole. Entre 1970 à 1979, 47 nouveaux cas de MPX ont été répertoriés parmi lesquels 38 cas notifiés par la RDC. Sur tous ces cas, huit étaient décédés, soit un taux de létalité de 17 %. Les enfants de moins de dix ans représentaient 83 % des malades. Seulement 4 cas étaient attribués à une transmission interhumaine secondaire surtout parmi les plus proches parents (taux secondaire d'attaque de 7,5 %) (Breman et al., 1980; OMS, 1980).

L'arrêt de la vaccination antivariolique, consécutive à la certification de l'éradication de la variole en mai 1980, a dû être un facteur d'accélération de l'émergence du MPX. En effet, à partir de la fin des années 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a commencé à signaler une tendance à l'augmentation des cas de MPX. Dans le but d'évaluer l'importance de ce phénomène émergent, l'OMS a soutenu en RDC (à l'époque Zaïre), un programme de surveillance active du MPX entre 1981 à 1986 (Ježek and Fenner, 1988). Cette surveillance active avait pu dénombrer 404 nouveaux cas de MPX en Afrique occidentale et centrale (Tableau I).

Tableau I: Répartition géographique des cas de monkeypox, Afrique, 1970-1986 (WHO, 2011).

Pays	Cameroun	Rép. Centrafricaine	Côte d'Ivoire	Liberia	Nigeria	Sierra Leone	RDC	Total
1970	0	0	0	4	0	1	1	6
1971	0	0	1	0	2	0	0	3
1972	0	0	0	0	0	0	5	5
1973	0	0	0	0	0	0	3	3
1974	0	0	0	0	0	0	1	1
1975	0	0	0	0	0	0	3	3
1976	0	0	0	0	0	0	5	5
1977	0	0	0	0	0	0	6	6
1978	0	0	0	0	1	0	12	13
1979	2	0	0	0	0	0	8	10
1980	0	0	0	0	0	0	4	4
1981	0	0	1	0	0	0	7	8
1982	0	0	0	0	0	0	40	40
1983	0	0	0	0	0	0	84	84
1984	0	6	0	0	0	0	86	92
1985	0	0	0	0	0	0	62	62
1986	0	0	0	0	0	1	59	60
Total	2	6	2	4	3	2	386	404

386 cas sur 404 avaient été identifiés en RDC. La majorité de cas de ce pays (338 cas) provenaient des régions où avait été installée une surveillance épidémiologique intensive : le Bandundu, l'Equateur et le Kasaï Oriental. Une source animale d'infection était évoquée pour

245 des 338 cas de la RDC, soit un taux de transmission primaire de 72 %. Les personnes les plus touchées étaient les enfants (86 % d'enfants de moins de 10 ans) dont l'âge moyen était de 4,4 ans. Les cas primaires et secondaires avaient montré des profils très différents concernant leur distribution selon l'âge et le sexe. Quatre-vingt treize pour cent de cas primaires avaient moins de 15 ans et la plupart d'entre eux étaient des hommes (58 %). Parmi les cas secondaires, 57 % étaient des femmes et 71 % étaient âgés de plus de 15 ans. L'augmentation du taux de transmission secondaire (3 fois plus que celui observé entre 1970 et 1979) et le profil de distribution des patients en âge sont deux signaux forts allant dans le sens d'une perte d'immunité croisée conférée par la vaccination antivariolique contre cette zoonose. Le taux de létalité observé de 10 % était inférieur au 17 % trouvé avant 1980. Les études sérologiques réalisées avaient montré que l'infection subclinique était également survenue chez 18 % des contacts non vaccinés et 28 % des contacts vaccinés (Ježek and Fenner, 1988).

Les données épidémiologiques générées par cette surveillance avaient permis de concevoir un modèle de prédiction de la propagation interhumaine du MPX. Ce travail initial, réalisé avec l'appui du CDC, avait conclu à une très faible probabilité du maintien du MPX dans les populations humaines en l'absence de contaminations animales répétées. Pour ces auteurs, les résultats de ce premier travail, ne pouvaient pas permettre de considérer le MPX comme un problème de santé publique majeur (Beaux et al., 1988; Ježek and Fenner, 1988).

A la fin du programme intensif de surveillance de l'OMS (survenue en 1986) et jusqu'à 1992, 13 cas de MPX ont été signalés dans la littérature. Ces cas ont été rapportés au Gabon, au Cameroun et en RDC. Aucun cas n'a été déclaré entre 1993 et 1995, suite probablement à un mauvais système de surveillance du MPX de cette période.

Cependant, de 1996 à 1997 va survenir la plus grande épidémie de MPX jamais rapportée. Cette flambée épidémique a sévi dans les ZS de Katako-Kombe et de Lodja dans le district sanitaire de Sankuru dans la province du Kasaï Oriental en RDC. Elle s'est étendue de février 1996 à octobre 1997. Deux pics épidémiques avaient été enregistrés, l'un en août 1996 et l'autre en août 1997 ; 511 cas suspects avaient été identifiés avec une mortalité de 1,5 à 3 %. Les hommes étaient plus atteints (58 %) et la majorité de patients avaient moins de 16 ans. Cette épidémie était caractérisée par une très grande transmission interhumaine estimée à 78 % avec une contamination documentée jusqu'à la huitième génération d'un malade au sein

d'une même famille. Les analyses moléculaires réalisées avaient révélé que ce virus était identique à celui isolé en 1970 pour la première fois chez l'homme. Ce qui excluait une mutation récente du virus. Le caractère extensif de l'épidémie pourrait s'expliquer par la perte de l'immunité antivariolique et par les contacts rapprochés de populations en déplacements avec les animaux de la faune sauvage pendant cette période de la guerre civile en RDC. Cependant, peu de cas ont été confirmés biologiquement en raison de la situation sécuritaire précaire de l'époque. L'insuffisance de preuves de confirmation biologique de cas et la faible létalité observée ont fait penser qu'un bon nombre d'entre eux pourraient être attribués à la varicelle (Centers for Disease Control and Prevention, 1997; Hutin et al., 2001; Mukinda et al., 1997).

Actuellement la majorité d'auteurs s'accordent sur le fait, qu'après 30 ans de cessation des campagnes de vaccination contre la variole qu'il existe une très grande recrudescence de cas de MPX dans plusieurs régions tropicales dont la RDC. Certaines études ont démontré une augmentation de l'incidence du MPX 20 fois supérieure à celle observée dans les recherches du programme intensif de l'OMS en RDC (Rimoin et al., 2010) (Figure 8). Le MPX demeure un problème de santé publique préoccupant en RDC. A elle seule, ce pays notifie près de 85 % de cas connu. De ce fait, la RDC constitue le foyer le plus important en Afrique et dans le monde (Arita et al., 1985; Ekwanzala and Yokouidé, 2008).

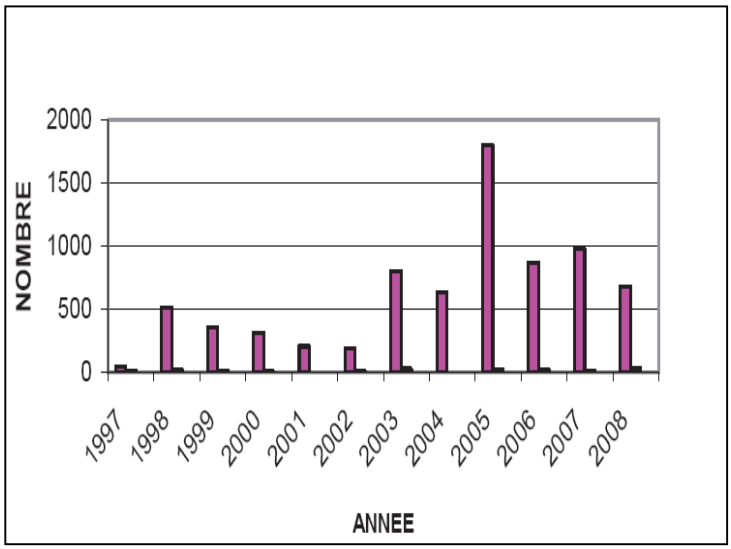


Figure 8: Evolution annuelle des cas suspects de MPX, 1996-2003 (Ekwanzala and Yokouidé, 2008).

1.3.4. Tendance à l'extension de la couverture géographique

Ces dernières années, il a été observé d'une part, la propagation du MPX dans un autre continent suite au transport accidentel des réservoirs du VMPX et d'autre part, l'extension de la zone du virus liée à l'importance des flux de circulation des hommes et des biens dans un contexte écologique moins favorable sans être pour autant défavorable (présence des forêts galeries, des reliques forestières, des espèces de rongeurs identiques, etc.). En 2003, les premiers cas humains ont été rapportés en dehors du continent Africain aux Etats-Unis dans l'Etat de Wisconsin. Depuis 2005, la distribution géographique de la maladie semble se modifier avec la survenue des cas en dehors des zones de prédilection de forêts d'Afrique Equatoriale et précisément au Soudan.

1.3.4.1.Épidémie de MPX aux USA

En mai 2003 des patients, ayant développé une fièvre et une éruption cutanée après un contact étroit avec les chiens de prairie (*Cynomys sp.*), et d'autres rongeurs, ont été signalés dans l'Etat de Wisconsin. Après investigation et confirmation biologique de cas, il s'est avéré qu'il s'agissait du MPX. La maladie a été introduite aux USA par une cargaison de 800 rongeurs exotiques malades importés du Ghana. Les tests de laboratoire avaient permis de déceler trois espèces de rongeurs africains comme porteurs du germe du MPX (le rat géant de Gambie, le loir africain, l'écureuil terrestre). Ces rongeurs malades ont contaminé les chiens de prairies locaux logés à côté d'eux dans les boutiques de vente. Ces animaux ainsi infectés ont transmis la maladie aux personnes qui les avaient achetés par morsure, griffure ou contact avec leurs sécrétions purulentes. Commencé dans l'état de Wisconsin, l'épidémie s'était propagée dans les états d'Indiana, d'Illinois, de Missouri, de Kansas et d'Ohio (Figure 9). Un total de 82 cas avait été répertorié dont près 40 % confirmés biologiquement. Les malades étaient âgés de 3 à 43 ans et les deux sexes étaient atteints de manière équitable. Contrairement à la forme africaine de la maladie, cette flambée s'était caractérisée par une forme moins sévère. Cette situation a été expliquée par le fait que la maladie avait été causée par la souche de l'Afrique de l'ouest moins virulente et moins pathogène que celle de l'Afrique centrale. Aucune transmission interhumaine n'avait été signalée et aucun cas de décès n'a été déploré. L'éruption cutanée était essentiellement circonscrite au point de la morsure ou de la griffure sauf pour un patient qui avait développé une éruption cutanée généralisée similaire à celle observée chez les patients africains. Néanmoins, deux patients avaient présenté les formes graves de la maladie. L'un a été hospitalisé pour une encéphalite grave tandis que l'autre a été

hospitalisé pour adénopathies cervicales, une angine douloureuse et les éruptions cutanées sur tout le corps. Les mesures efficaces et rapides prises par le gouvernement américain avait permis de juguler l'épidémie en juin 2003 (Croft et al., 2007; Ligon, 2004; Reed et al., 2004).

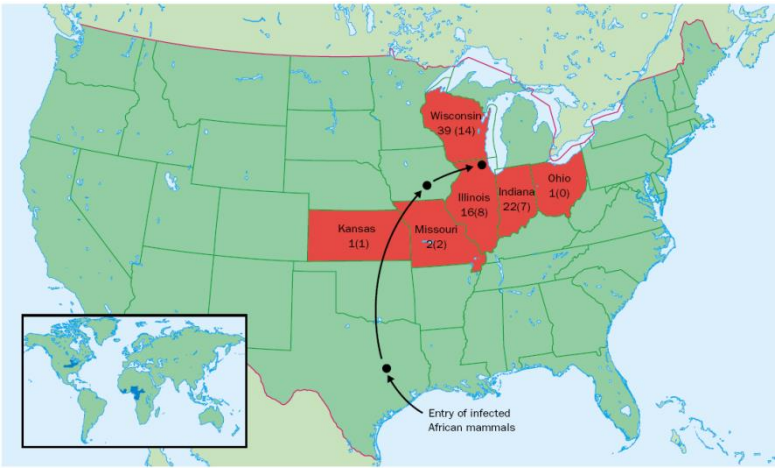


Figure 9: Etats des USA touchés par l'épidémie de MPX en 2003 (www.cdc.gov)

1.3.4.2. Flambée épidémique de MPX au Soudan dans l'Etat d'Unity

En octobre 2005, l'équipe des Médecins Sans Frontières France (MSF/F) de l'hôpital de Bentiu (capitale de l'état d'Unity, Soudan) (Figure 10) avait hospitalisé un enfant de 8 mois avec une symptomatologie qui rappelait celle de MPX (éruption cutanée vésiculo-pustuleuse généralisée). Les échantillons envoyés au CDC d'Atlanta et à l'Institut Pasteur de Paris avaient permis d'isoler le virus de MPX. C'était la première fois que cette pathologie survenait dans un environnement sub-sahélien semi-aride. Cette épidémie a persisté de septembre à décembre 2005. Les cas avaient aussi été rapportés dans quatre autres villages : Nuria, Rubkona, Wang Kay et Modin (Figure 9). Dix-neuf cas confirmés ou probables (cas conforme à la définition clinique de l'OMS mais sans confirmation biologique) avaient été identifiés. Quatre-vingt pourcent de personnes touchées avaient moins de 20 ans (étendue : 8 mois à 32 ans). Dix sur 19 patients (52 %) étaient des femmes. Aucun patient n'était décédé. L'origine de la maladie n'avait pas été bien déterminée. La transmission interhumaine avait été décrite pour 13 patients. La source de contamination des autres malades était inconnue. Aucun patient n'était entré en contact avec les animaux suspectés pendant les épidémies de MPX. La létalité quasi nulle et les premières études phylogénétiques réalisées laissait suspecter un nouveau virus dérivant de la souche de l'Afrique centrale (Damon et al., 2006; Formenty et al., 2010). Cependant, les travaux récents ont démontré que les isolats du virus du MPX responsables de l'épidémie de Soudan étaient génétiquement semblables à ceux

isolés dans le nord de la RDC, permettant d'écarter l'hypothèse d'un nouveau virus à l'origine de cette flambée du Soudan. Son déclenchement serrait dû à l'importation du Bassin du Congo des animaux ou le déplacement d'hommes infectés, dans la situation de l'instabilité politique qui régnait dans la région à l'époque de l'épidémie (Nakazawa et al., 2013a).

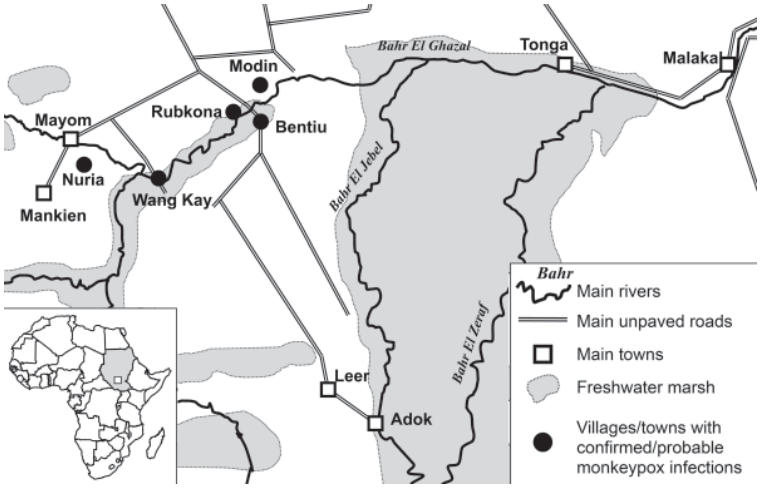


Figure 10: Distribution géographique des cas de MPX dans l'Etat d'Unity au Soudan en 2005 (Formenty et al., 2010).

1.3.5. Hôtes et réservoirs

Bien que les avancées notables aient été réalisées sur la connaissance des hôtes et des réservoirs du virus de MPX, plusieurs zones d'ombre persistent encore. De nombreuses enquêtes sérologiques ont montré qu'un grand nombre d'animaux pouvaient être infecté dans les conditions naturelles par le VMPX y compris les singes, les écureuils et les rats. Cependant le réservoir primaire du VMPX demeure encore inconnu. Les études initiales avaient d'abord incriminé les singes comme réservoir principal de la maladie. Cela était justifié par le fait que la majorité de cas de contamination animale était causée par les singes (64,5 %) (Arita et al., 1985) et les anticorps contre le VMPX avaient été mis en évidence chez certains genre de macaques (Breman et al., 1977; Hutchinson et al., 1977). En outre, les cas de transmission humaine de MPX par des chimpanzés étaient décrits dans la littérature (Mutombo et al., 1983). Ultérieurement, un groupe de chercheurs a décrit les caractéristiques environnementales des villages les plus touchés par le MPX (Khodakevich et al., 1987). Ils ont remarqué qu'ils étaient constitués de trois zones distinctes : la zone d'habitation de l'homme, la zone agricole et la zone de la forêt équatoriale, située à 3 ou 4 kilomètres du village. Les deux premières zones étaient habitées essentiellement par les chauves-souris, les

rongeurs arboricoles et terrestres. Or, les études précédentes avaient démontré que la tranche d'âge la plus touchée était celle des enfants de 1 à 9 ans. Les études socio-anthropologiques effectuées avaient permis de découvrir que la plupart de ces enfants passaient le plus clair de temps dans le village et ne rendaient presque pas dans la forêt. Ce qui avait fait comprendre aux enquêteurs que la contamination du MPX se réalisait essentiellement dans la zone agricole ou dans celle de l'implantation de l'homme. C'est ainsi que les études microbiologiques avaient permis d'isoler pour la première fois le VMPX chez un écureuil arboricole du genre *Funisciurus anerythrus* (Khodakevich et al., 1986). De plus, une étude sérologique a montré qu'une autre espèce d'écureuil arboricole, *Heliosciurus rubobrachium* pouvait aussi être porteur du VMPX en RDC (Khodakevich et al., 1988). Les anticorps contre le VMPX ont été aussi détectés chez d'autres mammifères forestiers, chez l'écureuil arboricole de Kuhl (*F. congicus*), chez le rat de Gambie (*Cricetomys emini*) et le rat à trompe tétradactyle (*Petrodromus tetradactylus*) (Hutin et al., 2001). Les rats géants de Gambie (*Cricetomys spp*) avaient été cités parmi les animaux qui seraient à la base de l'épidémie des USA en 2003 (Croft et al., 2007; Ligon, 2004; Reed et al., 2004). Les travaux effectués au Ghana avaient fourni les preuves sérologiques de l'infestation par le VMPX de nombreux rats (genre *Cricetomys spp* et *Graphiurus spp*) et écureuils (genre *Funisciurus anerythrus* et *Heliosciurus rubobrachium*) (Reynolds et al., 2010). Tous ces animaux sont activement chassés en Afrique centrale. La viande de brousse dans ces pays n'est pas seulement utilisée comme source de protéine animale mais aussi comme ressource financière à travers le commerce (Chastel and Charmot, 2004). Actuellement, la plupart des auteurs reconnait que les écureuils arboricoles et les rongeurs sauvages pourraient être le réservoir primaire du virus tandis que les singes et les autres animaux joueraient le rôle d'amplificateur du virus, tous ces animaux pouvant cependant être à l'origine de contaminations humaines directes.

1.3.6. Saisonnalité de la maladie

Jusque-là, la saisonnalité de MPX n'a pas encore été déterminée de façon précise. Les travaux antérieurs ont montré que les pics saisonniers de cas de MPX survenaient principalement pendant les mois de juillet et août, période correspondante à la grande saison sèche de la zone tropicale sud de la RDC (Arita et al., 1985). Les recherches menées pendant le programme intensif de l'OMS de 1981 à 1986, bien que disposant de gros moyens financiers, n'ont pas pu mettre en évidence d'éventuelles périodicités de cette maladie endémo-épidémique (Ježek et al., 1988; Khodakevich et al., 1988). L'étude réalisée dans le District sanitaire de Sankuru

dans le Kasaï Oriental en RDC a permis de constater la survenue des cas de manière uniforme tout au long de l'année avec une tendance à l'augmentation de la notification de cas aux mois de juin à août (Rimoin et al., 2010).

1.4. Diagnostic

1.4.1. Diagnostic clinique différentiel

Plusieurs maladies peuvent se caractériser par les éruptions cutanées vésiculo-pustuleuses très similaires à celles présentes lors du MPX. Il s'agit de la varicelle, de la dermatite allergique, de l'eczéma herpétique, des dermatites herpétiformes, le tanapox, des dermatites varioliques causées par les Rickettsies et le *molluscum contagiosum*) (Breman, 2000; Di Giulio and Eckburg, 2004).

Mais parmi toutes ces pathologies, le chalenge le plus difficile est de distinguer le MPX avec la forme sévère et atypique de la varicelle (Tableau II), particulièrement dans les lieux où cette maladie n'a pas été mise en évidence pendant plusieurs années (Breman, 2000; MacNeil et al., 2009b). Cliniquement, l'infection du VMPX peut être premièrement différenciée de la varicelle par la présence des lymphadénopathies et de la période prodromique. Ensuite, on n'enregistre presque pas de décès lors de la varicelle. Cependant, les personnes immunodéprimées et les vieillards peuvent développer une forme sévère de la varicelle avec un taux de létalité élevée. En outre, les lésions cutanées lors de la varicelle sont plus petites, beaucoup plus superficielles, elles sont localisées préférentiellement au niveau du tronc (distribution centripète que centrifuge) et se transforment progressivement en croûtes après 3 ou 5 jours (Auvin et al., 2002; Jezek et al., 1988; MacNeil et al., 2009b; Nalca et al., 2005). Enfin, la survenue des éruptions cutanées au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds est plus caractéristique du MPX que de la varicelle. Néanmoins, la localisation des lésions cutanées dans ces endroits peuvent aussi survenir lors de la syphilis secondaire, les infections causées par les rickettsies, certains états immunologiques et certaines formes atypiques de la varicelle (Auvin et al., 2002; MacNeil et al., 2009a). Les autres entités nosologiques énumérées se manifestent par peu de lésions cutanées souvent bien limitées dans les zones de la peau où la piqure de l'animal a été faite (Breman, 2000). Le Tanapox est endémique en RDC et dans d'autres pays Africains et peut produire certaines lésions de la peau qui peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire des mois (Jezek et al., 1985). Certaines éruptions atypiques comme celles causées par les réactions allergiques dues aux

médicaments et aux piqûres d'insectes peuvent ressembler au MPX et à la varicelle pour les cliniciens non familiarisés avec ces deux maladies (Breman, 2000).

Tableau II: Diagnostic différentiel entre le MPX, la variole et la varicelle (Di Giulio and Eckburg, 2004)

Caractéristiques de la maladie	**MPX**	**Variole**	**varicelle**
Anamnèse			
• Contact récent avec un animal exotique	Oui	Non	Oui
• Récente exposition avec un patient avec des éruptions cutanées vésiculo-pustuleuses	Possible	Oui	Oui
• Vaccination contre la variole	10-15 %	Rare	Oui
• Période d'incubation (jour)	10-14	10-14	14-16
• Période prodromique (jour)	1-3	2-4	0-2
Examen physique			
• Fièvre prodromique et malaise	Oui	Oui	Oui
• Lymphoadénopathie	Oui	Non	Non
• Distribution des lésions sur la peau	Centrifuge	Centrifuge	Centripète
• Profondeur des lésions de la peau	Superficiel	Profond	Superficiel
• Evolution des lésions de la peau	Monophorme	Monophorme	Polyphorme
• Desquamation de la peau (jour après début)	22-24	14-21	6-14
• Lésions sur les palmes des mains et les plantes des pieds	Spécifiques	Spécifiques	Rares
Manifestations extra-cutanées			
• Infection secondaire de la peau et des tissus mous	19 %	Possible	Possible
• Broncho-pneumopathie	12 %	Possible	3-16 %
• Complications oculaires	4-5 %	5-9 %	Non
• Encéphalite	<1 %	<1 %	<1 %
Diagnostic de laboratoire			
• PCR	MPXV	Variola virus	Varicella Zoster virus
• Microscopie électronique	Particules de poxvirus	Particules de poxvirus	Herpesvirus
• Culture du virus dans l'œuf embryonné	Pox caractéristique	Pox caractéristique	Croissance nulle
• Sérologie	Orthopoxvirus et les anticorps antiMPXV	Orthopoxvirus et les anticorps antivariola	Anticorps antivaricella

1.4.2. Diagnostic de laboratoire

Le tableau clinique du MPX étant très similaire à plusieurs autres maladies, seuls les examens de laboratoire permettent de confirmer le MPX. Plusieurs tests de laboratoire peuvent être utilisés pour établir le diagnostic spécifique du MPX humain : les tests immuno-histochimiques, la microscopie électronique, la culture du virus, les tests sérologiques et les techniques de biologie moléculaires (PCR, séquençage de l'ADN viral et Puce à ADN). Cependant, la majorité d'entre eux sont peu spécifiques et ne peuvent pas toujours distinguer l'infection à VMPX de celles causées par d'autres poxvirus (Chastel and Charmot, 2004; Di Giulio and Eckburg, 2004; Nalca et al., 2005).

Pour réaliser ces tests, il est important de prélever les spécimens d'échantillons suivants : les croûtes, les sécrétions des lésions cutanées, les biopsies cutanées et le sang. Tous les échantillons devront être manipulés selon les règles de la biosécurité de niveau 2 pour leur prélèvement, leur conditionnement et leur transport (Damon and Esposito, 2003 ; http://www.cdc.gov/ncidod/ monkeypox/diagspecimens.htm).

Les tissus de biopsie de la peau peuvent servir de matériel pour les analyses histo-pathologiques et lors de la microscopie électronique. Histologiquement, les lésions provoquées par le VMPX ne peuvent pas être différenciées de celles rencontrées dans certaines autres maladies virales, dont notamment : la variole, la vaccine, la varicelle, l'herpès zoster et simplex (Bayer-Garner, 2005; Stagles et al., 1985). Mais l'utilisation combinée des examens histologiques et des tests immunologiques (analyses immuno-histochimiques) au moyen d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux antipoxvirus, peut permettre de mettre en évidence le VMPX. La microscopie électronique appliquée aux biopsies cutanées était l'un des principaux tests de diagnostic viral dans le passé (Gentile and Gelderblom, 2005). Si elle se trouve à disposition, elle peut être employée comme une méthode de première intention dans les confirmations biologiques des infections à poxvirus car elle peut donner les premières informations sur la cause d'une maladie éruptive inconnue. Vus en microscope électronique, les virions de poxvirus apparaissent sous forme de brique avec des corps latéraux et un noyau central dans le cytoplasme des cellules épidermiques infectées (Figure 11). Néanmoins, ce test est coûteux, exige une main d'œuvre très qualifiée et ne permet pas de différencier les différentes espèces d'*Orthopoxvirus*.

L'isolement du virus (par la culture du virus sur une lignée cellulaire ou dans l'œuf embryonné) et la caractérisation par les différentes techniques de PCR sont actuellement les méthodes les plus précises pour l'identification des *Orthopoxvirus*. Le PCR et le séquençage de l'ADN viral sont plus sensibles et plus spécifiques que les autres méthodes virologiques et immunologiques conventionnelles. Ces techniques permettent une meilleure différentiation des espèces ou des souches (Damon and Esposito, 2003). En outre, un nombre important des tests de détection d'*Orthopoxvirus* par PCR en temps réel ont été mis en place ces dernières années (Kulesh et al., 2004; Olson et al., 2004). Un autre procédé basé sur l'utilisation d'une puce oligonucléotide à ADN avec le gène du récepteur du TNF crmB a été décrit comme une méthode rapide pour la détection spécifique d'espèce d'*Orthopoxvirus* (Lapa et al., 2002).

Plusieurs tests sérologiques pour les antigènes de MPV existent également. Mais ils ne sont pas très spécifiques à cause de la relation antigénique étroite entre les antigènes de surface des *Orthopoxvirus*. Bien que la sensibilité de ces tests varie entre 50 et 90 %, les tests sérologiques ne sont pas utilisés pour le diagnostic du MPX dans la phase aigüe de la maladie (Damon and Esposito, 2003). Pendant la phase active, la confirmation biologique peut se faire par analyse PCR du liquide des vésicules ou croûtes. Au cours de la phase de convalescence, le sérum peut être prélevé pour détecter les antigènes solubles de MPX ou les immunoglobulines M spécifiques du virus. La mise en évidence d'anticorps antipoxvirus chez un patient non vacciné avec une histoire de maladie grave et une éruption cutanée peut suggérer un diagnostic de l'infection à VMPX (Nalca et al., 2005).

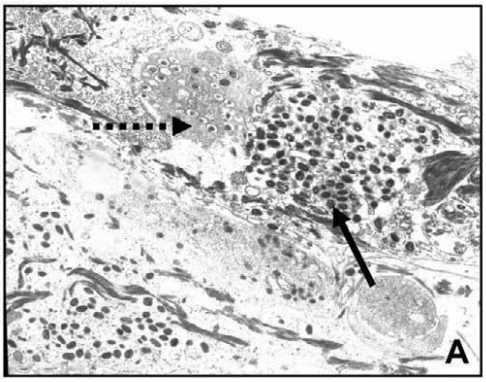


Figure 11: Micrographie électronique d'un spécimen d'une biopsie cutanée d'un patient infecté par le virus du MPX. L'image montre des kératinocytes avec un grand nombre des virions matures (flèche pleine) et les virions immatures dans le processus d'assemblage (flèche en pointillé). Micrographie de Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin. (Nalca et al., 2005).

1.5. Prévention et traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'infection au VMPX. Cependant, il a été démontré que la vaccination antivariolique assurait une protection croisée contre cette zoonose (Arita et al., 1985; Jezek et al., 1986; Ježek and Fenner, 1988). D'autres travaux ont aussi montré que la vaccination contre la variole conférait l'immunité croisée contre le MPX à 85 % de sujets vaccinés (Fine et al., 1988). En outre, il a été remarqué que la majorité de patients atteints de MPX étaient des sujets non vaccinés contre la variole. Et dans le cas où les personnes vaccinées développaient la maladie, elle se caractérisait par des formes cliniques moins sévères ou subcliniques (Fenner et al., 1988; Fine et al., 1988). C'est pour cela, que le CDC préconise la vaccination antivariolique avant exposition pour toute personne faisant l'investigation de cas animaux ou humains de MPX, tout personnel de santé s'occupant de la prise en charge des cas de MPX, les vétérinaires entrant en contact avec les animaux suspects ou infectés du VMPX, les laborantins et les techniciens de laboratoire manipulant les échantillons susceptibles de contenir le VMPX (http://www.cdc.gov/ncidod /monkeypox/treatmentguidelines.htm.). Pour toute personne étant déjà entré en contact direct avec un cas confirmé de MPX, le CDC recommande une vaccination dans les 4 jours qui suivent l'exposition mais il est possible de vacciner jusque 14 jours après l'événement (http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.htm.).

L'efficacité de l'immunoglobuline de la vaccine, autrefois utilisée pour traiter la variole, n'a pas encore été prouvée pour soigner les patients atteints de MPX. Toutefois, l'immunoglobuline pourrait être utilisée comme traitement prophylactique pour les personnes exposées avec une immunodéficience sévère chez lesquelles la vaccination antivariolique serait proscrite.

Les médicaments antiviraux homologués efficaces pour le traitement de l'infection VMPX n'existent pas encore sur le marché. Le traitement du MPX est principalement symptomatique avec l'usage d'antipyrétiques, d'analgésiques et d'antiseptiques cutanés. Dans le traitement curatif contre le MPX, le médicament antiviral le plus prometteur reste le Cidofovir, commercialisé sous le nom de Vistide. Il s'agit d'un antiviral à large spectre avec une action avérée contre plusieurs virus à ADN, y compris VMPX (De Clercq, 2002). Le Cidofir a donné des résultats encourageants dans les modèles expérimentaux réalisés avec les animaux de laboratoire (Bray et al., 2000; Neyts and Clercq, 1993; Smee et al., 2001). Cependant, le Cidofovir n'a jamais été administré dans la prise en charge curative du MPX humain et son

maniement n'est pas facile. De plus, il présente des effets néphrotoxiques. Ceci explique qu'il ne peut être employé de manière systématique chez tout patient souffrant de MPX. L'utilisation du Cidofir ne pourrait être envisagée que lors du traitement des formes graves de la maladie dans un milieu hospitalier bien équipé. D'autres médicaments dérivés du Cidofir (le HPMPO-DApy et le ST-246) ont montré une certaine efficacité dans le traitement in vitro contre les *Orthopoxvirus* et ont l'avantage d'être administrés par voie orale (Sbrana et al., 2007; Stittelaar et al., 2006). Cependant le chemin est encore long à parcourir avant d'autoriser ces produits pharmaceutiques dans le traitement du MPX chez l'homme à plus grande échelle.

Après avoir abordé l'état de l'art sur les connaissances actuelles sur l'infection humaine du VMPX, dans la suite, nous avons jugé judicieux de montrer comment ces données sont collectées. En RDC, les données de MPX et des autres maladies prioritaires sont collectées par le système de surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (résolution AFR/RC48/R2). Ainsi, le paragraphe suivant sera consacré à l'Organisation de la lutte contre la maladie en RDC.

2. Organisation de la lutte contre la maladie en RDC

2.1. Notions générales de la surveillance des maladies.

La surveillance épidémiologique est définie comme étant un processus systématique et continu de collecte, d'analyse et d'interprétation de données sur des événements de santé spécifiques importants pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associées à leur juste diffusion à ceux qui ont besoin d'être informés (Langmuir, 1963).

Chaque système de surveillance poursuit habituellement trois grands objectifs : décrire, alerter et évaluer. C'est ainsi qu'en tenant compte de la temporalité du phénomène à explorer et du but poursuivi, on décrit deux types de surveillance : ceux orientés vers l'alerte et ceux de l'évaluation des projets de santé publique. Les systèmes de surveillance de l'alerte se focalisent sur la détection des phénomènes aigus comme les épidémies ou l'apparition de nouvelles maladies nécessitant une action rapide ou urgente. Par contre, les autres systèmes ont comme objectif final d'évaluer dans un laps de temps plus ou moins long l'évolution des maladies et/ou l'impact d'une politique de santé publique. En général, le système de surveillance est orienté vers l'une de ces approches. C'est le cas de la majorité de pays africains et de la RDC en particulier, qui ont mis en place un système centré vers l'alerte tandis que l'évaluation des tendances des maladies sous surveillance à long terme n'est presque pas réalisée (Klaucke et al., 1988).

Deux types de la surveillance sont décrits classiquement : la surveillance passive et la surveillance active. La surveillance passive prend racine dans les données existantes dans la plupart de cas collectés au cours de l'activité médicale, à partir des laboratoires, des dossiers médicaux ou d'une base de données administratives. Elle a un caractère obligatoire pour les acteurs qui y participent car elle est souvent encadrée par la loi. Quant à la surveillance active, elle est organisée par une structure spécifique appelée centre coordonnateur qui définit

l'organisation et met à la disposition les moyens nécessaires pour le fonctionnement du système. Il peut être encadré ou non par un système législatif. Ce type de surveillance est basé sur le volontariat des acteurs de terrain qui se portent garant pour recueillir l'information. Ainsi, il faut trouver des arguments incitatifs qui peuvent aller jusqu'aux rémunérations financières. Actuellement, les termes de surveillance « active » et « passive » ont tendance à être remplacés par « proactive » et « réactive », car ils sont plus explicites (Klaucke et al., 1988).

A part ces deux types de surveillance classiques, la surveillance peut aussi être abordée sous l'aspect de la surveillance exhaustive, de la surveillance sentinelle ou de la surveillance communautaire. La surveillance exhaustive consiste à impliquer toutes les structures sanitaires dans les activités et ce qui se fait lors de la surveillance passive. Cependant, cette surveillance est caractérisée par de faibles promptitudes (proportion des rapports transmis dans le délai sur le total prévu) et de complétudes (proportion des rapports envoyés sur le total prévu). La surveillance sentinelle, quant à elle, fonctionne sous un mode de collecte actif et a recours à un échantillon de structures sanitaires ou de professionnels de santé dont la composition doit garantir la représentativité. Cette collecte permet la surveillance épidémiologique de certaines maladies infectieuses spécifiques comme la surveillance de l'infection à VIH chez les femmes enceintes lors les consultations prénatales en RDC.

Classiquement, la collecte des données relatives aux maladies prioritaires se fait dans les structures sanitaires à travers à la surveillance passive. Or, dans une majorité de pays africains, le taux moyen d'utilisation de services de santé est d'environ 0,15 à 0,3 consultations par habitant et par an. Cela a comme conséquence qu'un grand nombre de personnes souffrantes restent dans la communauté sans consulter les services de santé et que la plupart d'épidémies sont détectées en grand retard. Ainsi, dans ces pays, il est conseillé d'associer la surveillance à base communautaire à celles du mécanisme national de surveillance des maladies et de riposte en vue de renforcer et d'accroître la portée du système national. La surveillance à base communautaire permet de signaler, à l'aide des définitions simplifiées, les événements inhabituels qui se produisent dans la communauté au sein de laquelle ils vivent. Ces activités sont habituellement réalisées par les bénévoles appelés Relais Communautaires (RECO).

La surveillance épidémiologique peut couvrir les domaines suivants : la surveillance syndromique des cas et décès, la surveillance sérologique (sérosurveillance), la surveillance des biotopes et la surveillance des interactions biologiques. La surveillance syndromique

consiste à collecter de manière continue les données de cas et décès des maladies sous surveillance en utilisant les définitions cliniques des cas proposées par l'OMS. La surveillance sérologique ou la sérosurveillance consiste à rechercher la présence d'anticorps spécifiques contre un agent infectieux bien déterminé. La surveillance des biotopes suit de façon régulière l'état des réservoirs naturels de germes. La surveillance des interactions biologiques est celle consacrée au suivi de l'identification des nouveaux germes apparaissant dans une population (Dicker et al., 2006).

2.2. Surveillance de la lutte contre la maladie en RDC.

Avant 1998, le système de surveillance épidémiologique n'était pas bien organisé en RDC. Il ne pouvait être trouvé que des données de certains programmes nationaux verticaux bénéficiant des appuis de partenaires étrangers (données sur la tuberculose, la trypanosomiase humaine africaine, sur le PEV ou sur l'onchocercose) et des rapports d'investigations de certaines épidémies comme celle de la poliomyélite de 1996 à Mbuji Mayi, de la maladie à virus Ebola de Kikwit en 1995 et de choléra à Goma en 1994.

La RDC a adopté, en 1998, la stratégie de Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte (SIMR en sigle) proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (résolution AFR/RC48/R2). Cette stratégie a été mise en place pour faire face à la recrudescence de graves épidémies pourtant évitables qui sont survenues en Afrique vers les années1990. La SIMR réalise une collecte systématique et continue des données sanitaires sur une approche syndromique à partir des structures de soins. L'analyse, l'interprétation et la diffusion de ces informations facilitent la prise des mesures sanitaires aux échelons supérieurs. La SIMR comprend huit fonctions essentielles : l'identification, la notification, l'analyse et l'interprétation, l'investigation et la confirmation des épidémies, la riposte, la rétro-information et l'évaluation (Guide technique SIMR RDC 2012 et 2003; (Guide technique OMS AFRO, 2011).

En RDC, Le début de la mise en œuvre de cette surveillance intégrée a commencé depuis 2000 d'abord avec 12 maladies à potentiel épidémique à notification hebdomadaire (le paludisme, le choléra, la méningite, la rougeole, les diarrhées sanglantes, les fièvres hémorragiques, la peste, le tétanos néonatal, la paralysie flasque aiguë, la fièvre jaune, la coqueluche et le monkeypox), ce nombre est porté actuellement à 17 avec l'intégration dans la liste de la fièvre typhoïde, des infections respiratoires aigües, de la rage, de la dracunculose, et

des décès maternels. A part ces maladies à notification hebdomadaire, la RDC par la SIMR surveille également 20 endémies et problèmes de santé prioritaires à notification mensuelle : avitaminose A, carence en fer, carie dentaire, décès maternel, diabète, diarrhées simples, épilepsie, fièvre typhoïde, hypertension artérielle, infections respiratoires aiguës, lèpre, malnutrition protéino-énergétique, maladies sexuellement transmissibles, noma, onchocercose, SIDA, schistosomiase, troubles dus à la carence en iode, trypanosomiase humaine africaine, tuberculose. La détection de cas suspects pour chacune des maladies sous surveillance est faite à l'aide des définitions cliniques des cas élaborées par l'OMS (Guide technique SIMR RDC 2012 et 2003) .

La lutte contre la maladie est chapeautée au sein du Ministère de la Santé publique par la quatrième Direction ou la Direction nationale de Lutte contre les Maladies (DLM), qui est devenue depuis 2018, la Direction Générale de Lutte contre les Maladies (DGLM). Elle est chargée de définir les normes, les stratégies et oriente les politiques de lutte du pays. La DGLM est composée de plusieurs divisions dont celle qui s'occupe de la surveillance épidémiologique. A côté de la DGLM, il existe 53 programmes verticaux qui sont chargés de la mise en œuvre des projets spécifiques pour une maladie bien déterminée, c'est ainsi que pour la lutte contre le MPX, il existe un Programme National chargé de lutte contre le monkeypox et les maladies hémorragiques.

Les activités de surveillance épidémiologique sont menées à plusieurs échelons, depuis la communauté jusqu'au niveau central (DGLM) (Figure 11) :

- la communauté : à travers les Relais Communautaires (RECO) utilise les définitions de cas simplifiées et alerte la structure de santé la plus proche (CS ou Bureau Central de la ZS) en cas de suspicion d'un phénomène morbide sous surveillance.
- les établissements des soins : les Centres de Santé (CS) ou Hôpitaux Généraux de Référence (HGR), à partir de définitions de cas adaptées, rapportent au Bureau Central de la ZS (BCZS) chaque semaine le cumul des cas et décès de la semaine écoulée pour les maladies à potentiel épidémique élevé et une fois par mois pour les endémies ou états prioritaires de santé.
- le BCZS: compile les données et les transmet à son tour à la Division Provinciale de la Santé (DPS).
- la DPS : agrège à leur tour les données de chaque zone de santé et les transmet à la DGLM.

- la DGLM, en tant que niveau central, centralise toutes les informations reçues de différentes DPS.

Notons enfin qu'en cas de suspicion d'un phénomène épidémique, des prélèvements biologiques devraient être réalisés et envoyés aux laboratoires nationaux de référence pour confirmation biologique du germe. Pour le monkeypox, c'est le laboratoire de l'Institut National de recherche biomédical (INRB), qui joue ce rôle et les confirmations biologiques sont faites soit par détection des anticorps par le test ELISA, soit par isolation du virus après extraction de l'ADN (Acide Desoxyribo Nucléique) par la Polymerase Chair Reaction (PCR) (Damon and Esposito, 2003; Rimoin et al., 2010).

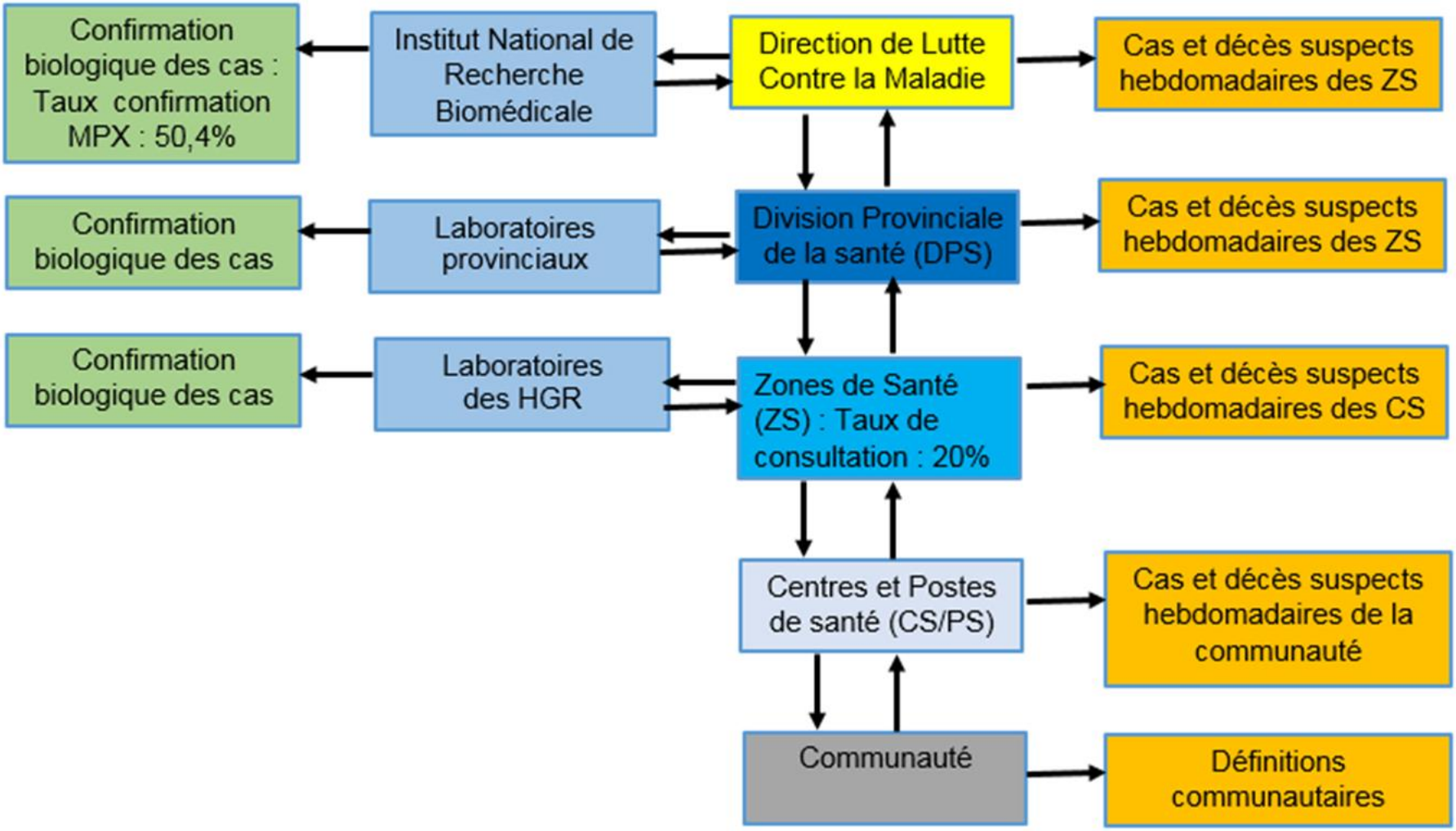


Figure 12: Organisation du système de surveillance épidémiologique des cas suspects de MPX en RDC

2.3. Organisation de la surveillance et de la lutte contre le MPX en RDC.

Deux types de surveillance du MPX sont menées en RDC : la surveillance passive et la surveillance active. La surveillance passive du MPX est réalisée à travers la SIMR gérée par la DGLM à partir de la définition du cas suspect du MPX : « *toute personne se présentant avec une fièvre élevée d'apparition brutale suivie après quelques jours, d'une éruption vésiculo-pustuleuse prédominant à la face et présent aux paumes des mains et des plantes des pieds, ou avec une présence d'au moins 5 cicatrices de type variolique* ».

En plus du système de surveillance passive du MPX, un programme de surveillance active avait été implémenté dans la province du Sankuru (de 2003 à 2009) et un autre est en cours d'implémentation dans la province de la Tshuapa (depuis 2010) (Figure 13).

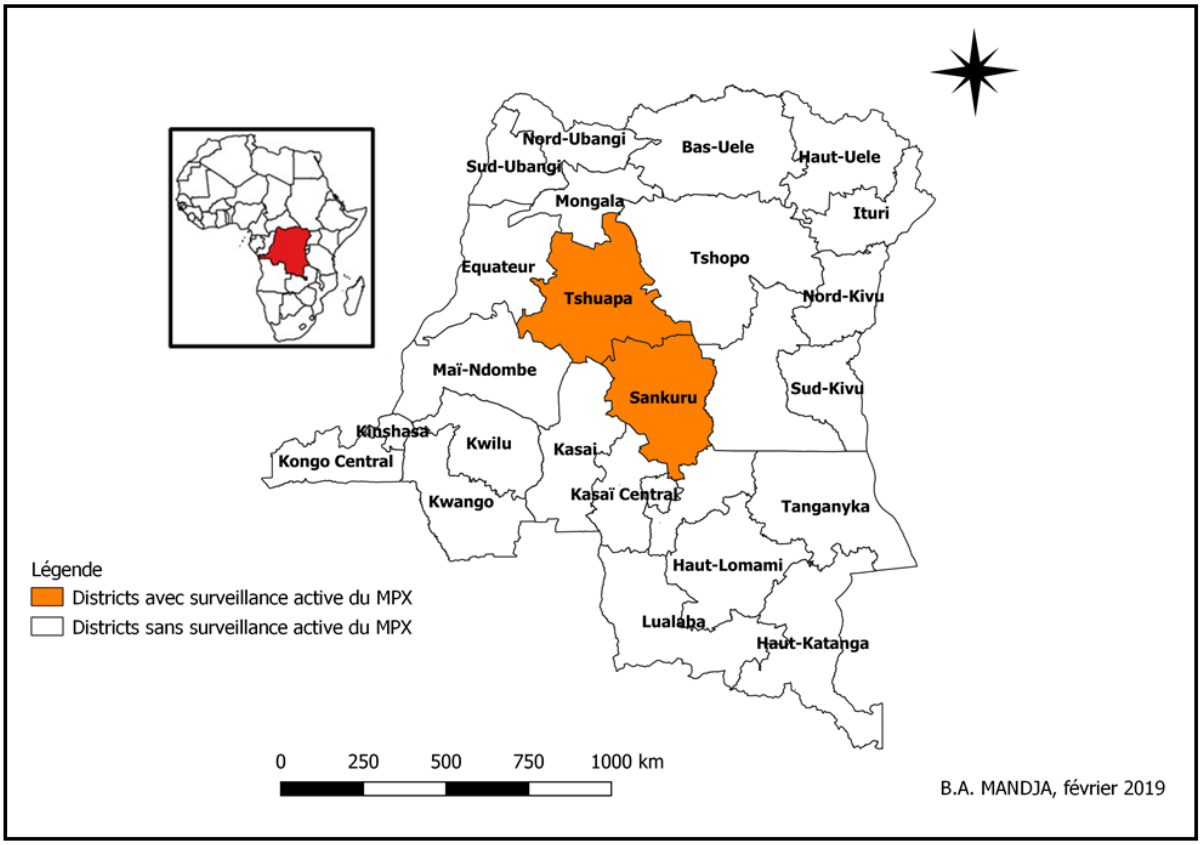


Figure 13: Carte des districts (provinces) sanitaires avec ou sans surveillance active de Monkeypox, RDC, 2000-2015

2.3.1. Projet de surveillance active dans l'hôpital de Kole dans la Province de Sankuru

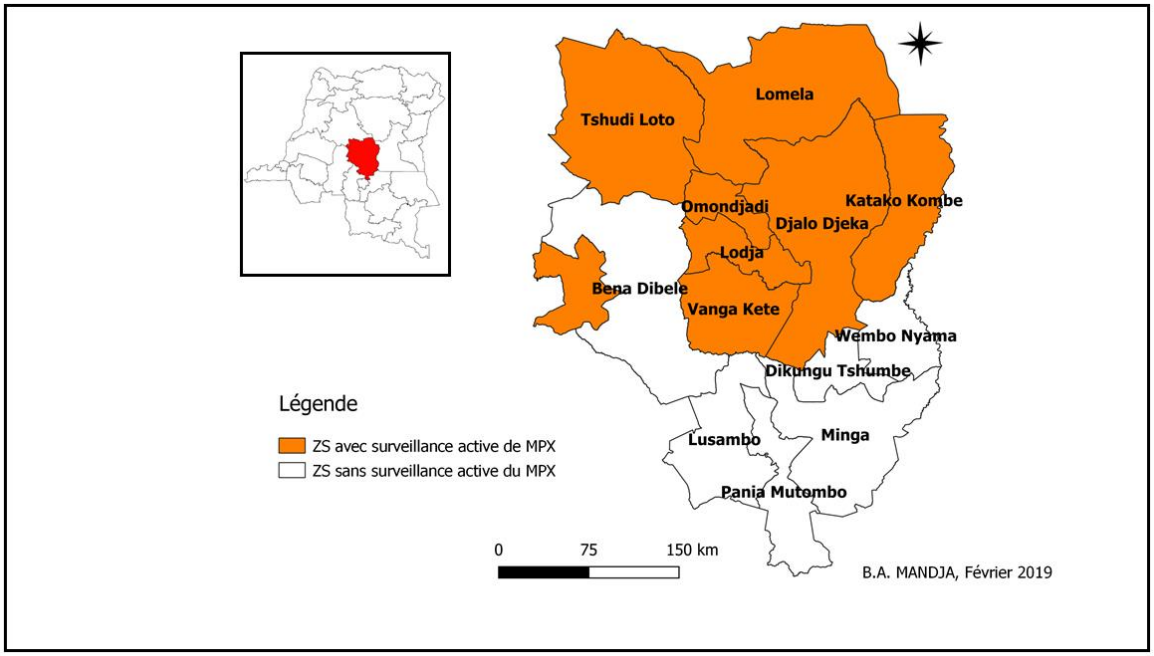


Figure 14: Carte des ZS avec ou sans surveillance active de Monkeypox, district (province) Sankuru, 2003-2019

Le projet de surveillance active de cas de MPX, avait été installé dans l'hôpital Général de référence de Kole dans le district de Sankuru de 2003 à 2009. Il a été mis en place en réponse à la grande flambée épidémique qui a eu lieu entre 1996 et 1997 dans la ZS de Katako-Kombe dans ledit district. Il avait été conjointement piloté par l'Institut National de Recherche Biologique (INRB) et de l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Kinshasa (ESP de l'UNIKIN) avec l'Université de Caroline du Nord (UNC) et l'armée américaine. Cette surveillance active était conduite dans neuf des seize ZS du district de Sankuru : Kole, Tshudi Loto, Lomela, Katako-Kombe, Lodja, Ototo, Omendjadi, Vangakete et Ndjalo Ndjeka (Figure 13). Ce projet s'occupait essentiellement des aspects suivants de la lutte :

- la surveillance épidémiologique active des cas comprenant l'enregistrement de tous les cas et décès de MPX survenus dans toutes ces ZS ainsi que l'étude des profils de malades notifiés ;
- la prise en charge des cas essentiellement constituée du traitement symptomatique;
- l'étude sommaire de certains aspects écologiques du problème notamment les possibles réservoirs et sur la flore ;

- les tentatives de conception de vaccins à l'aide du génie-génétique pouvant être administrés également aux immunodéprimés.

2.3.2. Projet de surveillance active dans l'hôpital de Boende dans le district de la Tshuapa

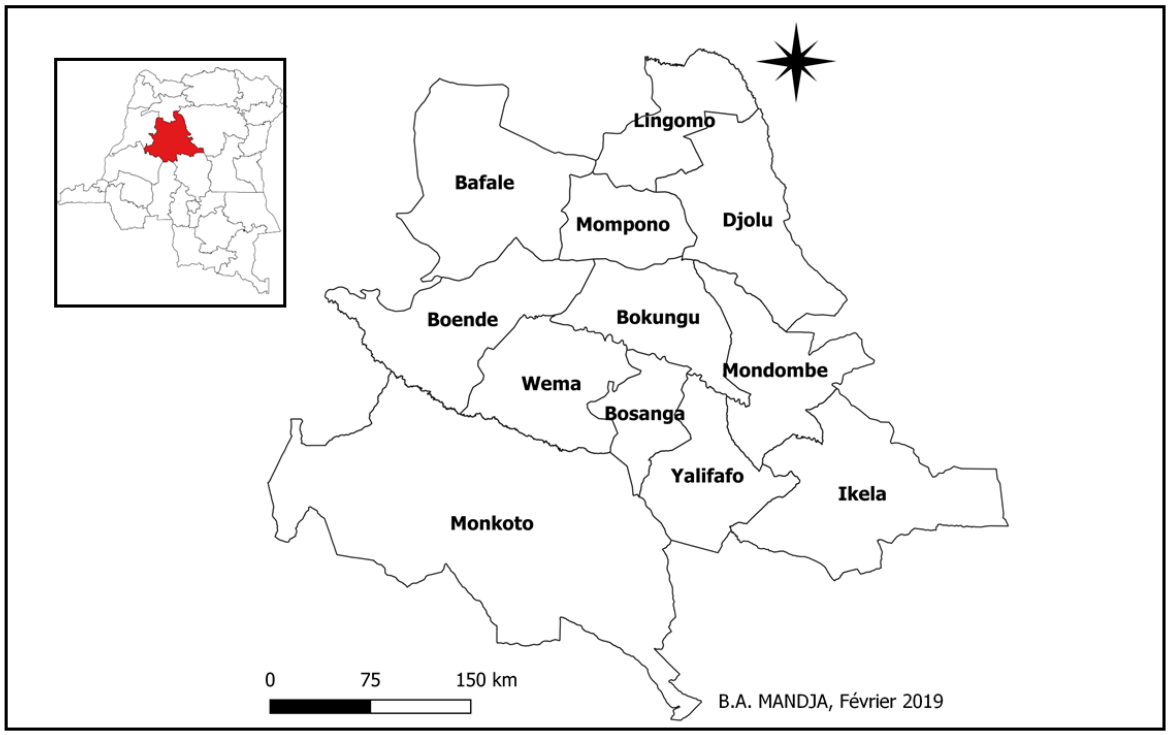


Figure 15: Carte des ZS avec surveillance active de MPX, district (province) Tshuapa, 2010-2015

Ce projet est basé à Boende, qui est le chef-lieu du district de la Tshuapa. Il est essentiellement piloté par l'Ecole de Santé Publique de l'Université de Kinshasa à travers le projet CISSIDA (Centre d'Information Stratégique sur le Syndrome d'Immunodéficience acquise) avec le CDC. Initialement greffé à la surveillance de la grippe aviaire (octobre 2009), il est devenu un projet à part entière depuis octobre 2010. Cette surveillance active est menée au niveau de toutes les ZS du district de la Tshuapa (Boende, Befale, Mompono, Wema, Bokungu, Busanga, Yalifafo, Djolu, Lingomo, Ikela, Mondombe et Monkoto) (Figure 15) et s'intéresse aux composantes suivantes de lutte contre cette maladie :

- la formation des travailleurs de la santé de soins et de sensibilisation communautaire ;
- l'amélioration de la surveillance du MPX ;
- la conception et mise en œuvre des protocoles de recherche ;

- l'identification des facteurs de risque ;
- l'enquête des réservoirs animaux potentiels ;
- l'évaluation de certains tests de diagnostic.

2.4. Problématique des données générées par la SIMR

Les données sur le MPX, générées par la SIMR, ont été essentiellement produites par une approche syndromique à partir de la définition clinique du cas suspect de cette pathologie. Cette approche syndromique ainsi que la seule connaissance de la distribution de la maladie à partir des structures de soins nous oblige à nous interroger sur la réalité de la distribution de cette maladie en population générale. Il peut être observé des écarts ou des distorsions entre les informations enregistrées dans les structures sanitaires (morbidité rapportée) et la situation réelle de cette maladie dans la communauté (morbidité réelle) (Fassin et al., 1991; Fenech, 1995; Dauphinot et al., 2006;). Ainsi, avant d'utiliser ces données dans notre étude, nous avons proposé de conduire une recherche pour identifier les différents facteurs qui pourraient être à la base de la perturbation du signal ou de l'image renvoyée par les données de morbidité rapportée de la surveillance passive du MPX en RDC et par la suite, proposer un calibrage de ces données par rapport aux situations qui seront observées pendant cette étude. Le chapitre, qui suit, explique en détail les facteurs explicatifs ou les déterminants entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle.

3. Déterminants des écarts entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle

3.1. Types de morbidité

La morbidité d'une population peut-être définie comme étant le « nombre de personnes malades ou le nombre de cas de maladies dans une population déterminée, à un moment donné » (Brücker and Fassin, 1989). Il existe plusieurs types de morbidité (Brücker and Fassin, 1989) (Figure 16) :

- **la morbidité diagnostiquée** qui est l'ensemble de toutes les maladies diagnostiquées et traitées dans les structures des soins par un personnel de santé (des médecins ou infirmiers) ;

- **la morbidité dite ressentie** qui sont toutes les pathologies et des troubles réellement perçus par les individus, dont un sous-ensemble constitue la morbidité déclarée ;
- **la morbidité infra-clinique** qui correspond à la totalité des affections présentes mais qui ne peuvent pas encore être mises en évidence suite à l'insuffisance de signes cliniques présentés par les malades ou à la faible performance des moyens diagnostiques utilisés actuellement.
- l'ensemble constitue **la morbidité réelle**, comprenant la totalité des affections existantes dans une population, connues ou non, diagnostiquées ou non et qui constitue l'inconnue de l'équation. La morbidité réelle d'une population est inconnue et une donnée inaccessible qui est très différente de la morbidité diagnostiquée (Aïach, 1986; Dauphinot et al., 2006; Murray and Chen, 1992).

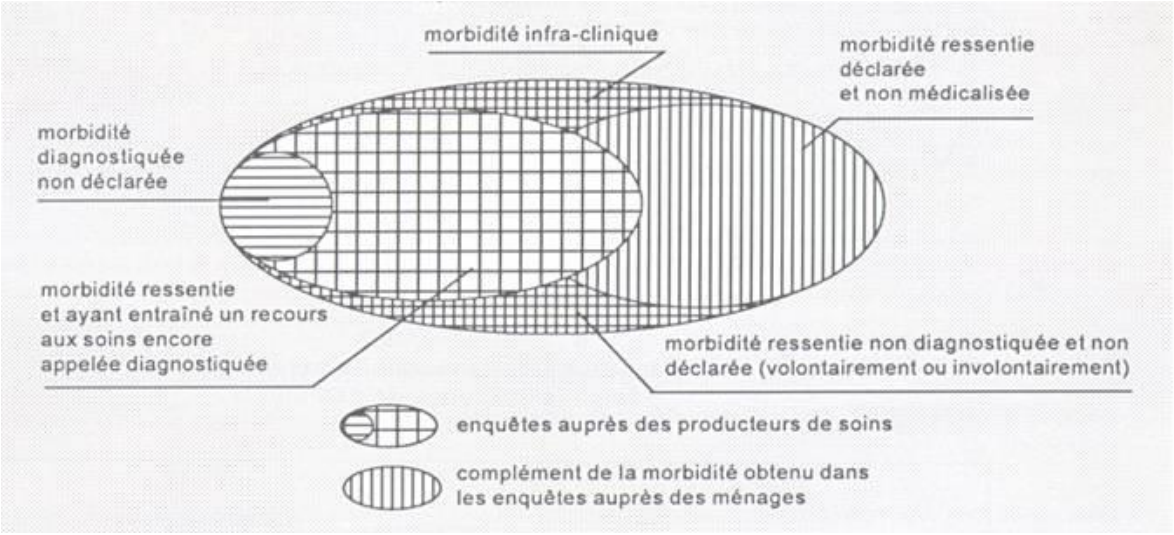


Figure 16: Différents types de morbidité (Brücker and Fassin, 1989)

La morbidité rapportée est la morbidité diagnostiquée déclarée par les structures sanitaires par la remontée des informations enregistrées des échelons opérationnels vers les échelons supérieurs (Ministère de la Santé de la RD Congo, 2012, 2003; OMS et CDC, 2011). Bien que couramment utilisées, les données de la morbidité rapportée ne constituent pas une information exhaustive de l'état de santé d'une population. **Plusieurs déterminants** peuvent induire **des écarts ou des distorsions** entre l'information sanitaire perçue par les établissements de soins et la morbidité réelle. En outre, ces écarts et distorsions peuvent

prendre différentes valeurs et ne correspondent pas à un pourcentage fixe, d'où la complexité de l'analyse.

3.2. Déterminants des écarts entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que les données sanitaires ou hospitalières (morbidité rapportée) dépendent en grande partie des facteurs ou des déterminants de l'offre des soins, de l'accès aux soins et de l'utilisation des services de santé (Farmer, 2001; Massé, 2007).

Dans la littérature, plusieurs modèles ont été élaborés pour essayer de déterminer les causes des obstacles ou des barrières de l'accès aux soins et de l'utilisation des services de santé (Aday and Andersen, 1974; Andersen, 1995; Becker and Maiman, 1983; Massé, 1995; Penchansky and Thomas, 1981) mais une plus grande attention est consacrée à ceux qui ont considéré ce concept comme étant intrinsèquement multidimensionnel et l'ont analysé à divers niveaux : individuel, familial, communautaire et institutionnel.

L'accès aux soins et l'utilisation des services de santé est un concept qui doit être défini à l'interface entre d'une part, **des patients** ayant des caractéristiques biologiques, sociodémographiques et des besoins de santé et, d'autre part, **un système de santé** composé de services permettant la délivrance de soins se trouvant dans **un territoire**.

Parmi les modèles ayant apporté un plus dans la compréhension du concept de l'accès aux soins, le plus souvent cité est le « modèle comportemental de l'utilisation des services de santé » de **R. M. Andersen et L. A. Aday**. Ces deux auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle l'utilisation des services des soins dépend en grande partie **des caractéristiques de la population** (prédispositions telles que l'âge ou le sexe, le lieu de vie, les ressources matérielles et les besoins en santé), et **des caractéristiques du système de santé** (ressources en nombre et organisation) (Aday and Andersen, 1974). Onze ans plus tard, Andersen fait progresser ce modèle en ajoutant l'aspect « **de la satisfaction du service par les patients** » ou les perceptions des patients après l'obtention de soins (Andersen, 1995) (Figure 17).

R. Penchansky et J. W. Thomas, quant à eux, prônent une approche où l'accès aux soins se situant entre la volonté et la capacité d'un consommateur à obtenir des soins. Il s'agit donc de déterminer les conditions expliquant l'adéquation entre les attentes des consommateurs et les caractéristiques des services de soins. Ainsi, ils définissent cinq constituants (sous-concepts) associés au concept d'accès aux soins, qui sont la disponibilité (availability), l'accessibilité

(accessibility), la commodité (accommodation), la capacité financière (affordability) et l'acceptabilité (acceptability) (Penchansky and Thomas, 1981) (Figure 18).

La disponibilité (availability) correspond au rapport entre l'offre et la demande, c'est la relation entre le volume et le type de services existants ainsi que le volume de la clientèle et de ses besoins. Cette dimension comprend trois notions relatives à la capacité réelle à produire un service : la présence physique, la disponibilité temporelle et la fourniture de prestations adaptées au volume et à la nature des besoins. La qualité des soins est également un élément important pour garantir l'efficacité thérapeutique des services de santé.

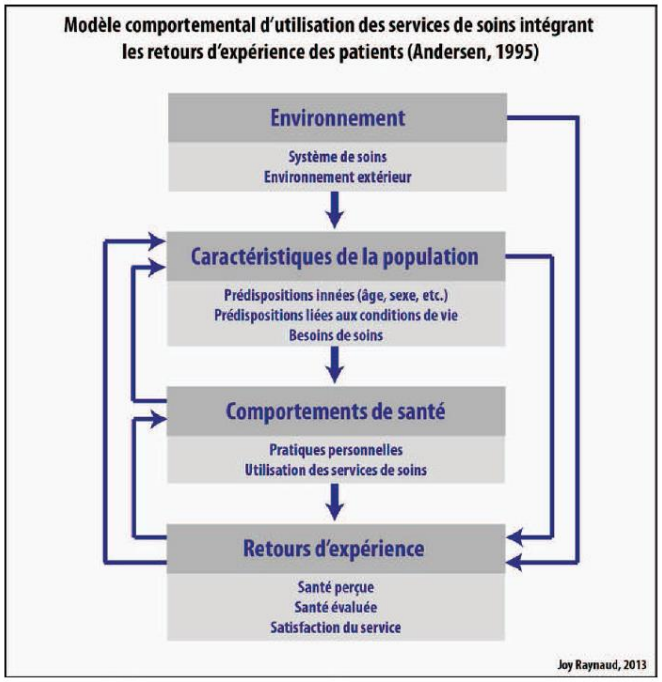


Figure 17: Le modèle comportemental d'utilisation des services de soins d'Andersen intégrant les retours d'expérience des patients (image extraite de la thèse de Joy Raynaud, 2013) **(Raynaud, 2013)**.

L'accessibilité (accessibility) est définie comme une mesure de la proximité (pas seulement en termes de distance physique) à travers la relation entre la localisation des services et celle des patients, en tenant compte de la mobilité des patients, de la distance, de la durée et du coût du trajet.

La commodité (accommodation) est la manière dont les ressources sanitaires sont organisées pour accueillir le patient et sa capacité à s'adapter à cette offre. Cela concerne les jours et les heures d'ouverture des services de santé, la présence régulière d'un professionnel de santé, le temps d'attente, le système de paiement, la prise en charge des urgences, le

système de référence, etc. A cet égard, la présence d'un standard téléphonique opérationnel tout au long de la journée pour prendre des rendez-vous et fournir des renseignements est un élément important, notamment en cas urgence.

La capacité financière (affordability) est la relation entre les prix des prestations et la capacité du patient (ou de la famille ou de son assurance) à payer (ou emprunter, ou recevoir une aide de son entourage). La perception des clients de la valeur relative du coût total et leur connaissance des prix sont des éléments importants de la capacité financière.

Enfin, l'acceptabilité (acceptability) est la relation entre les caractéristiques (âge, sexe, ethnie, religion, localisation, etc.) et les attitudes des patients et celles des professionnels de santé (âge, sexe, ethnie, religion, attitude, moyen de paiement, lieu et type d'installation). Cette dimension fait référence à la capacité du prestataire de services et du patient à surmonter des barrières sociales et culturelles empêchant ou altérant le contact entre eux.

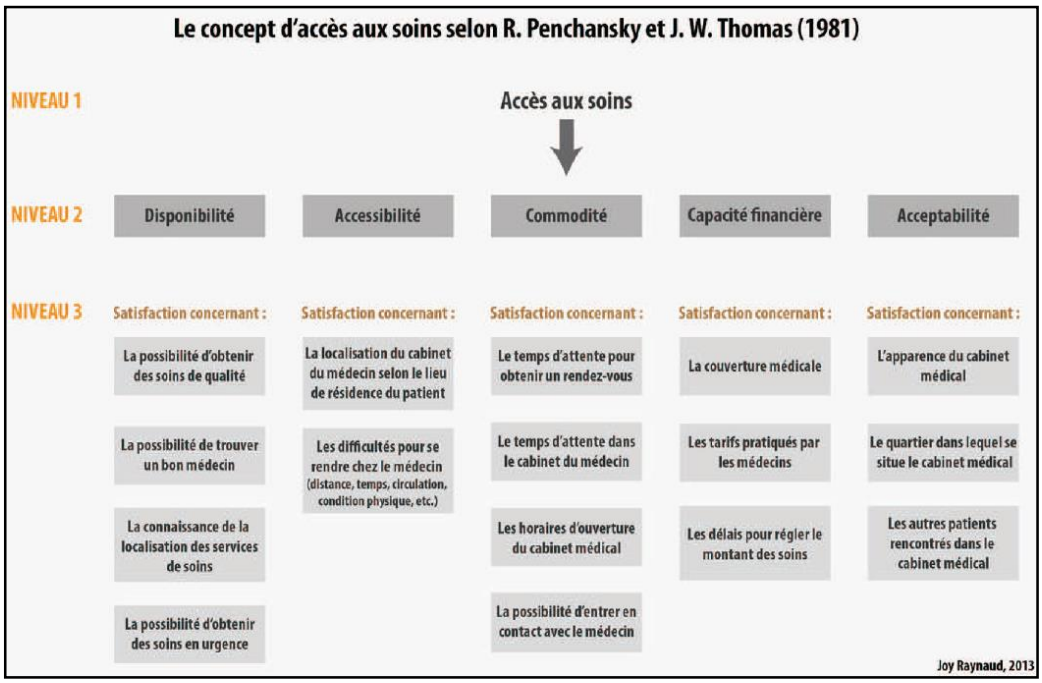


Figure 18: La construction du concept d'accès aux soins selon R. Penchansky et J. W. Thomas, 198 (image extraite de la thèse de Joy Raynaud, 2013) **(Raynaud, 2013)**.

Les principaux déterminants de l'offre de soins sont bien repris dans les quatre premiers constituants du concept d'accès aux soins de **R. Penchansky et J. W. Thomas.** Il s'agit de la disponibilité, de l'accessibilité, de la commodité (accommodation) et de la capacité

financière) (Penchansky and Thomas, 1981). **L'offre de soins** sous-entend la répartition tout autour de la population de certaines structures sanitaires offrant des services assurant leur prise en charge. L'offre de soins dépend essentiellement de différents systèmes de santé utilisés dans un pays. Dans les pays en voie de développement, il existe principalement trois systèmes de santé : Le secteur public fortement représenté, le secteur privé (plus développé en milieu urbain que rural) et le secteur confessionnel (localisé au gré de différentes missions religieuses). Un rôle important est également joué par la médecine traditionnelle, les médecines alternatives, les églises qui proposent des guérisons ainsi que d'autres offres crédibles ou non, mais qui vont impacter sur la clientèle du système de soins de biomédecine publique (Meunier, 2000).

Mais, il est important de signaler que cette distribution doit tenir compte **de l'attractivité des lieux par la population** des endroits où ces structures sont implantées. Cette attraction est principalement définie par la mobilité et l'occupation de l'espace par la population conformément à leurs champs d'intérêts et d'activités. Des structures sanitaires peuvent ne pas être fréquentées suite à une insuffisance d'attraction des lieux. Le découpage des structures sanitaires selon les limites des zones administratives préexistantes va délimiter des aires d'attractions théoriques qui sont pour la plupart non respectées par la population lors de leur utilisation et cela va marginaliser certaines populations alors que d'autres sont situées à proximité des lieux de soins. Mais, en principe, cette distribution doit essentiellement tenir compte des réalités sociales, des mobilités, des axes de passages, des lieux de socialisation, des concurrences entre prestataires, des pôles d'attraction de la population (Grodos, 2004).

D'importants lieux attractifs pour la population sont les localités qui hébergent les marchés hebdomadaires. Ces marchés sont les lieux d'échanges commerciaux dynamiques, vers lesquels se déplacent régulièrement les populations. Ces échanges impliquent des déplacements qui sont favorables à d'autres activités comme celles menées dans les structures sanitaires (centres de santé, hôpitaux, etc.). La fréquentation du dispensaire est souvent plus forte un jour de marché (Meunier, 2000).

D'autres lieux qui se caractérisent par une très grande attractivité sont ceux traversés par une route fréquentée ou un chemin de fer et abritent d'importantes activités économiques (cultures commerciales, exploitation du bois, gisements miniers, activités agro-pastorales…). Ce sont

des espaces généralement très peu peuplés et vont se distinguer par de forts taux de consultations par la population (Paka and Hervouët, 1999).

Les endroits, hébergeant les services des postes administratifs pour l'encadrement territorial comme la préfecture ou ceux portant une connotation historique importante (comme ancienne capitale, présence de vestiges historiques favorisant le tourisme), sont souvent dotés d'aires d'attraction réelles très étendues (Paka and Hervouët, 1999).

Une des insuffisances de ces deux premiers modèles est qu'ils ne font pas ressortir les rôles de la perception de la maladie par le patient et son entourage. En effet, la famille, la communauté, la société et la culture dont les représentations de l'état de santé influencent grandement le choix ou l'adoption par les personnes malades d'un tel ou tel cheminement thérapeutique. C'est ainsi qu'il est également intéressant de mentionner le modèle de Massé (Massé, 1995), qui reprend une synthèse de Becker et de Mainman (Becker and Maiman, 1983), où les auteurs regroupent les facteurs influant sur les comportements reliés à l'accès aux soins en six grandes catégories :

- **facteurs reliés à l'accessibilité des services de santé et la qualité des services offerts** (disponibilité, accessibilité économique, accessibilité géographique, la permanence du personnel et l'organisation de services de soins) ;
- **facteurs reliés aux attitudes individuelles envers les services de santé ou de la satisfaction du service par les patients** (croyances relatives aux bénéfices des traitements et à la qualité des soins octroyés par les services de santé) ;
- **facteurs reliés à la menace représentée par la maladie** (perception-évaluation des symptômes, vulnérabilité, conséquences) ;
- **facteurs reliés aux connaissances** (croyances religieuses et/ ou populaires) relatives à la maladie ;
- **facteurs reliés aux réseaux sociaux** (modèle d'interaction sociale, facteurs socio structuraux et normes sociales) ;
- **facteurs sociodémographiques** (statut social, scolarité, revenu) et **les caractéristiques individuelles** comme l'âge, le sexe et le genre, etc.) (Massé, 1995).

Il est important de signaler que dans le processus d'analyse des déterminants de l'accès aux soins, il est capital de tenir compte **des caractéristiques du territoire** où vivent les personnes et où est implanté le système des soins car celui-ci va jouer un rôle prépondérant dans les

échanges des informations entre les malades et les professionnels de santé ainsi que la distribution et l'évolution de différentes maladies. L'offre de soins est toujours organisée et développée sur un territoire bien déterminé qui présente ses spécificités.

le territoire est un espace approprié et géré par des sociétés et qu'en fonction de ces actions pour un même milieu on peut produire des espaces aux caractéristiques différenciées dont les limites traduisent les limites des capacités de maîtrise de l'espace par les acteurs (Brunet et al., 1993; Moine, 2006).

D'où, pour mieux comprendre les déterminants de l'accès aux soins et à l'utilisation des services de santé d'un milieu bien donné, il est important de faire une analyse selon **une approche à la fois globale et différenciée de l'espace** (Salem, 1998). Une approche globale parce que l'analyse spatiale du système de soins est effectuée en recherchant son enracinement dans l'organisation générale de l'espace ; une approche différenciée car les phénomènes étudiés ne suivent pas une distribution spatiale homogène.

Cette approche différenciée implique l'articulation de différentes échelles spatiales et va permettre de mettre en évidence **les inégalités territoriales** résultant des interactions et des rétroactions entre les caractéristiques physiques de l'espace et les caractéristiques politiques, culturelles, techniques, historiques, économiques, etc. des sociétés qui les occupent, les gèrent, les transforment et les aménagent. Par des jeux différenciés d'acteurs allant des décideurs aux habitants et utilisateurs des ressources, des discordances vont ainsi naître à différentes échelles, créant ainsi des systèmes socio-spatiaux agissant notamment sur une inégale expression des maladies voire des profils sanitaires (Bakis, 1990; Le Berre, 1992) (Figure 19).

Morbidité réelle dans la population

A. Caractéristiques du patient
- **Biologiques** : âge, sexe/genre.
- **Sociodémographiques** : statut social, scolarité, profession, revenu, lieu de résidence.
- **Socioculturelles** : modèle d'interaction sociale, normes sociales, appartenance ethnique, croyances religieuses, croyances populaires relatives à la maladie.
- **Attitudes envers les services de santé** : sentiment de satisfaction ou non.
- **Perception de la menace représentée par la maladie :** évaluation des symptômes, vulnérabilité, conséquences.

B. Les inégalités territoriales
- **Physiques** : les richesses naturelles, la végétation, le relief, obstacles naturels, développement des infrastructures routières.
- **Humains** : densités de population, taux de croissance démographique
- **Economiques** : mise en valeur économique de l'espace par la présence d'une route fréquentée, d'un chemin de fer, marchés, entreprises, etc. ;
- **Socio-historiques** : endroits avec une connotation historique importante
- **Politiques** : priorités entrainant « les inégalités structurelles » ;
- **Socioculturels ou les habitudes sociales** : activités économiques de la population : agriculteur (sédentaires), éleveurs ou marchands ambulants, chasse ou de pêche collective, etc. ;

C. Les performances et la qualité du système de santé
- **Disponibilité** : présence physique des structures.
- **Accessibilité** : accessibilité géographique.
- **Commodité** : jours et les heures d'ouverture, la présence régulière d'un professionnel de santé, le temps d'attente, compétence du personnel, performance des moyens diagnostiques utilisés.
- **Capacité financière** : relation entre le prix et la capacité du patient à payer (accessibilité financière).

D. Qualité de l'enregistrement et de la transmission des données
- Respect des directives de remplissage
- Respect de délais de transmission de données
- Complétude des données transmises
- Existence d'une mise à jour de données entre les différents échelons.

Morbidité rapportée

Figure 19: Déterminants des écarts entre la morbidité rapportée et la morbidité réelle

Tout le processus de validation de la qualité des données du MPX, issues de la surveillance passive par la SIMR, sera réalisé par la construction d'un score. Celui-ci permettra de catégoriser les données des maladies sous surveillance hebdomadaire en plusieurs classes dont utilisables ou non utilisables pour la recherche. Dans l'hypothèse où les données du MPX seront classées parmi celles utilisables pour la recherche, cela nous donnera la légitimité de les utiliser dans notre recherche pour identifier les clusters ou les hot spots du MPX en RDC, qui est le deuxième objectif de la thèse. Le prochain paragraphe traitera des méthodes d'analyse et d'identification des clusters ou les agrégats spatio-temporels.

4. Méthodes d'analyse et d'identification des clusters

L'analyse et l'identification des clusters (agrégats) fait partie intégrante de l'épidémiologie spatiale, qui comprend, en outre, la représentation cartographique des pathologies et les analyses de corrélation écologique (Lawson, 2006).

4.1. Définition d'un cluster ou agrégat

Un cluster ou agrégat est défini comme un regroupement de cas "anormalement élevé", supérieur à celui attendu, dans un groupe de personnes, une entité géographique ou un laps de temps (Cromley and Mclafferty, 2002).

4.2. Objectif des méthodes d'analyse et d'identification des clusters.

Les méthodes d'analyse et d'identification des clusters sont réalisées pour identifier les caractéristiques de la distribution spatiale d'une pathologie en mettant en évidence d'une part une hétérogénéité spatiale globale de toute la zone géographique étudiée, et d'autre part en évaluant le degré de corrélation spatiale locale pour chaque unité spatiale vis-à-vis des unités spatiales voisines. L'identification des clusters ou des agrégats pourrait suggérer une hypothèse d'une origine infectieuse probable si la majorité de cas survient dans un rayon très restreint ou de la présence de facteurs environnementaux possibles si l'excès de cas est localisé dans certaines zones géographiques bien spécifiques (Waller and Gotway, 2004).

4.3. Classification des méthodes d'analyse et d'identification des clusters

Plusieurs méthodes ont été élaborées pour tester une tendance à l'agrégation de cas d'une maladie (Bernier et al., 2008). Elles peuvent être classées en fonction du type de données, des problématiques étudiées et des hypothèses ou des questions posées (Demattei, 2006). Selon la

dernière classification, qui est souvent la plus usitée, ces méthodes sont regroupées en trois types :

- les méthodes de détection locale d'agrégats de cas autour d'une source potentielle ;
- les méthodes de détection globale d'agrégation de cas, sans spécification *a priori* d'une source potentielle ;
- les méthodes de détection locale d'agrégats, sans spécifications *a priori* d'une source.

4.3.1. Méthodes de détection locale d'agrégats de cas autour d'une source potentielle

Ces méthodes, dites « focalisées », consistent à tester l'hypothèse d'un excès de cas d'une maladie autour d'une source prédéfinie (Chirpaz et al., 2004; Tango, 1995). La recherche, par exemple, d'un agrégat spatial de cancers peut se faire à proximité des centrales nucléaires (Bithell and Stone, 1989). Les méthodes les plus utilisées sont le test de Stone du maximum de vraisemblance (Stone, 1988) et le test du score de risque linéaire (Bithell, 1995). L'inconvénient de ces tests est qu'une source n'est jamais unique et n'est souvent pas connue.

4.3.2. Méthodes de détection globale d'agrégation de cas, sans spécification *a priori* d'une source potentielle

Les méthodes globales non focalisées, appelées encore « *tests for clustering* », permettent de décrire l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en analysant l'ensemble de la zone géographique étudiée. Certaines s'attèlent à mettre en évidence cette hétérogénéité globale sous forme de sur-dispersion des cas (hétérogénéité non corrélée), tandis que d'autres, pour décrire le même phénomène, étudient la corrélation spatiale ou la dépendance entre diverses observations géographiques. Les tests de *global clustering* sont nombreux (Kulldorff et al., 2006) mais les plus utilisés sont : le test de Potthoff et Whittinghill, le test de Moran, le test de Geary et le test de Tango (Gaudart et al., 2007; Goria et al., 2011).

4.3.2.1. Test de Potthoff et Whittinghill

Ce test est basé sur l'estimation de l'hétérogénéité spatiale globale en termes de sur-dispersion des données. La statistique de Potthoff -Whittinghill assume que le nombre de cas observés suit une distribution de Poisson dont la moyenne et la variance sont égales au nombre de cas attendus. En cas de l'existence d'une sur-dispersion des cas, le rapport entre la variance et la moyenne du nombre de cas observés est supérieur à 1 c'est-à-dire qu'il y a l'apparition d'un certain nombre de cas dans certaines zones plus fréquemment que ce qui était prédit sous l'hypothèse d'une loi de Poisson (Wakefield, 2006).

4.3.2.2. Coefficient de Moran

Le coefficient ***I*** de Moran est un indice d'autocorrélation spatiale qui permet de mesurer le degré de ressemblance entre les observations voisines avec l'ensemble du site géographique concerné (Moran, 1950). Il est l'indice d'autocorrélation spatiale le plus utilisé. Le coefficient ***I*** de Moran est égal au ratio de la covariance entre unités spatiales contigües (définies par la matrice d'interactions spatiales) à la variance globale de l'échantillon (Jayet, 2001).

Il est représenté par la formule suivante :

$$I = \frac{N\sum_{ij} w_{ij}(X_i - \overline{X})(X_j - \overline{X})}{(\sum_{ij} w_{ij})\sum_i (X_i - \overline{X})^2}$$

où N correspond au nombre d'unités spatiales, $Xi=O_i/n_i$ égale aux proportions de cas de chaque unité spatiale i (O_i est le nombre de cas observés et n_i est l'effectif de l'unité spatiale i), X_j correspond aux proportions de cas pour les unités spatiales contigües à i, $\overline{X}$ est la moyenne des Xi et w_{ij} sont les éléments de la matrice d'interactions spatiales, définie sous la forme de la contigüité, des distances ou des frontières communes. Si par exemple, c'est une matrice de contiguïté, les unités spatiales voisines prendront la valeur 1 pour le w_{ij} et 0 si elles ne partagent pas de frontières communes. Le calcul de ***I*** de Moran est affecté par le choix de la matrice W, par le niveau d'agrégation (effet échelle) et la forme des unités spatiales (Cliff and Ord, 1981).

La statistique de ***I*** de Moran est basée sur la distribution d'une variable aléatoire dont le nombre de cas suit une distribution normale, semblable pour chaque unité spatiale, qui est indépendante des unités voisines. Néanmoins, ces conditions de normalité et d'indépendance ne sont rarement remplies pour les grands effectifs (Assuncao and Reis, 1999). Le ***I*** de Moran a des valeurs comprises entre -1 et 1. Le coefficient sera positif si les unités voisines sont semblables (pattern sous forme de clusters), il sera négatif si les unités voisines sont différentes (pattern régulier) et il sera proche de zéro s'il n'y a aucune corrélation entre des unités voisines (Richardson, 1992).

4.3.2.3. Indice de Geary

L'indice de Geary est très proche du coefficient ***I*** de Moran. Cependant, si le ***I*** de Moran cherche la structure de la ressemblance entre éléments voisins, l'indice de Geary, à l'inverse, estime le ratio de la variance des écarts entre observations contigües à la variance totale (Jayet, 2001). En pratique, le coefficient ***I*** de Moran est souvent préféré à celui de Geary en raison d'une stabilité générale plus grande (Upton and Fingleton, 1985). Comme pour l'indice de Moran, l'indice de Geary peut être testé statistiquement, par une transformation en Z scores et en déterminant son seuil de significativité. L'indice de Geary s'étend entre 0 et 2, des valeurs inférieures à 1 sous-entendent une autocorrélation spatiale positive, des valeurs supérieures à 1 indiquent une autocorrélation spatiale négative et des valeurs proches de 1 renseignent sur l'absence d'autocorrélation.

4.3.2.4. Méthode de Tango

Elle est basée sur des statistiques d'adéquation permettant de calculer l'écart entre les valeurs observées et les valeurs attendues à partir d'une distribution probabiliste. La statistique de Tango correspond à une généralisation spatiale de la statistique du Chi^2, multipliant l'écart par la contigüité des observations géographiques. A la différence avec le ***I*** de Moran, la statistique de Tango n'estime pas seulement l'autocorrélation mais permet aussi de tester l'adéquation. En outre, elle tient compte de la distribution de la population à risque ou l'hétérogénéité de peuplement. Cependant, comme le ***I*** de Moran, la statistique de Tango est fortement influencée par le choix de la matrice, de l'échelle spatiale choisie et de la forme des unités spatiales (Tango, 2002).

4.3.3. Méthodes de détection locale d'agrégats, sans spécifications *a priori* d'une source

Les méthodes locales non focalisées, connues aussi sous l'appellation de « *tests for cluster* », permettent d'estimer le degré de corrélation spatiale au niveau local pour chaque unité spatiale pour évaluer son propre rôle et sa contribution à l'hétérogénéité spatiale vis-à-vis des unités spatiales environnantes. Plusieurs tests locaux d'agrégation ont été développés mais les plus utilisés restent **le coefficient local de Moran et la méthode de Kulldorff**. La méthode des arbres de régressions obliques sera aussi présentée comme une nouvelle méthode alternative aux deux premières.

4.3.3.1. Coefficient local de Moran

Le coefficient local de Moran fait partie des indicateurs locaux d'autocorrélation spatiale (LISA: *Local Indicators of Spatial Association*) et a été développé par Anselin (Anselin, 1995). Ce coefficient désagrège l'indice global ***I*** de Moran et permet d'estimer la ressemblance de chaque individu avec ses voisins par rapport à l'ensemble de l'échantillon. Comme le I de Moran, le coefficient local de Moran suit une distribution normale à condition que la distribution des cas dans chaque unité spatiale soit indépendante des unités voisines. Cependant, ces conditions de normalité et d'indépendance sont difficilement atteignables. Le coefficient local de Moran, estimant l'autocorrélation spatiale locale, aura des valeurs supérieures à zéro ($I_i > 0$) s'il existe une ressemblance importante entre l'unité spatiale étudiée et les unités voisines (autocorrélation positive ou cluster local) ; il possédera des valeurs inférieures à zéro ($I_i < 0$) si une unité spatiale est très différente de ses voisines (autocorrélation négative ou unité i particulière) et il sera égal à zéro ($I_i = 0$) s'il n'existe aucune corrélation spatiale entre l'unité i et ses voisines. Dans le cadre d'une autocorrélation positive, deux types de structures spatiales peuvent être mise en évidence : une unité possédant une valeur forte dans un voisinage qui lui ressemble (*high-high* ou *hot-spot*) ou une unité possédant une valeur faible dans un voisinage qui lui ressemble (*low-low* ou *cold-spot*). Une autocorrélation négative peut aussi être caractérisée par deux situations : une unité présentant une valeur forte dans un voisinage qui ne lui ressemble pas (*high-low*) ou une unité possédant une valeur faible dans un voisinage qui ne lui ressemble pas (*low-high*). Ce coefficient est également concerné par les mêmes inconvénients concernant l'indice global ***I*** de Moran.

4.3.3.2. Méthode de balayage de Kulldorff

La méthode de balayage de Kulldorff est devenue la plus utilisée lors de l'analyse et de l'identification des clusters. La statistique de balayage permet de détecter les clusters purement spatiaux, purement temporels ou spatio-temporels. Cette méthode est basée sur le balayage (scan) progressif de chaque unité étudiée à l'aide d'une fenêtre mobile. Cette dernière peut être représentée sous forme d'un intervalle ou d'une ligne (dans le temps), d'un cercle ou d'une ellipse (dans l'espace) ou d'un cylindre à base circulaire ou elliptique (en espace-temps). Ces fenêtres sont de tailles variables et leur diamètre varie de façon continue entre zéro et une valeur limite prédéfinie par l'utilisateur. Pour chaque fenêtre, une statistique est calculée, basée sur la détermination du nombre de cas observés et attendus à l'intérieur et à l'extérieur de la fenêtre et par le calcul du rapport de vraisemblance (*Likelihood Ratio Test*) de la manière suivante :

$$\left(\frac{c}{E[c]}\right)^{c}\left(\frac{C-c}{C-E[c]}\right)^{C-c} I()$$

où : C est le nombre total de cas, c est le nombre de cas observés dans la fenêtre, E [c] est la Co-variable ajusté du nombre attendu de cas dans la fenêtre sous l'hypothèse nulle et I () est une fonction d'indicateur, qui est égale à 1 c'est-à-dire lorsque la fenêtre a plus de cas observés que les attendus sous l'hypothèse nulle, et 0 autrement.

L'hypothèse nulle est qu'il y a le même risque à l'intérieur et à l'extérieur de la fenêtre. Selon la nature et le type de données, la statistique de balayage peut suivre plusieurs distributions mais deux modèles sont souvent utilisés : le modèle de Poisson (données agrégées ou de comptage) et le modèle de Bernoulli (données des cas et des témoins). Le cluster le plus probable ou principal est celui qui a la statistique la plus élevée (la valeur du rapport de vraisemblance la plus haute). La méthode de balayage permet d'hiérarchiser les clusters selon les valeurs du rapport de vraisemblance et identifier des clusters secondaires. A chaque cluster est affectée un degré de signification à l'aide de simulations de Monte Carl par la réalisation de plusieurs répétitions en comparant les valeurs du rapport de vraisemblance dans l'ensemble de données réelles et aléatoires (Kulldorff, 2006, 1997; Kulldorff and Nagarwalla, 1995).

Un logiciel gratuit, appelé SaTScan® a été développé par l'auteur du test (Kulldorff, 2015, 1997) permettant d'implémenter le test. Ce logiciel peut être utilisé pour :

- effectuer la surveillance géographique de la maladie, afin de détecter les clusters spatiaux ou spatio-temporels des maladies ;
- évaluer les différentes hypothèses de distribution de maladie (répartition dans l'espace, dans le temps ou dans l'espace et le temps) ;
- évaluer la signification statistique des alarmes ou les débuts de cluster de la maladie ;
- effectuer une surveillance des maladies en temps réel ou de manière prospective ou périodique pour la détection précoce des flambées épidémiques des maladies.

Une des limites reprochées à cette méthode est le choix à priori de la forme (classiquement circulaire) et de la fixation de la taille maximale de l'agrégat (50 % de la population à risque ou 25 % de la période de temps), qui pourraient influencer la détection des clusters. En outre, cette méthode tend à identifier des clusters trop larges en incluant des régions voisines dans lesquelles le risque n'est pas élevé (Tango and Takahashi, 2005). Pour remédier à cela, d'autres méthodes d'identification d'agrégats, utilisant d'autres formes de fenêtres ont été élaborées (Anderson and Titterington, 1997; Tango and Takahashi, 2005).

4.3.3.3. Méthode des arbres de régressions obliques

Cette méthode est dérivée de la méthode CART (Classification And Regression Tree) (Breiman et al., 1993; Crichton et al., 1997). Son principe consiste à découper une zone d'étude en deux sous-zones (arbre hiérarchique binaire) pour obtenir une variance interclasse maximale. Ensuite, les deux sous-zones filles et les suivantes seront discrétisées de la même manière itérativement jusqu'à ce que les règles fixées *à priori* ne permettent plus le découpage. Les sous-zones finales sont considérées comme des classes possédant le même risque homogène. Néanmoins, l'algorithme CART n'est capable que de partitionner une zone en sous-zones de forme rectangulaire en découpant perpendiculairement au niveau des longitudes et des latitudes. Ainsi, l'algorithme SpODT (*Spatial Oblique Decision Tree*) est souvent utilisé pour réaliser un découpage oblique beaucoup plus adapté à l'épidémiologie spatiale (Gaudart et al., 2005). La statistique de l'arbre de régression oblique (ARO) correspond au pourcentage de la variance expliquée globale, notée R^2. La distribution empirique des R^2 est obtenue en réalisant plusieurs simulations des ARO par la méthode de

Monte Carlo. L'ARO, bien qu'il permette de tester la structure spatiale globale, est également capable de détecter la position des clusters potentiels. Le grand inconvénient de cette méthode est l'insuffisance de stabilité des ARO consécutif à la discrétisation binaire et à la répétitivité du processus.

4.4. Avantages et inconvénients des méthodes d'identification des clusters

Les avantages et les inconvénients des tests globaux et locaux, les plus utilisés dans l'analyse et la recherche des agrégats, sont résumés dans le Tableau III (Gaudart et al., 2007; Goria et al., 2011)

Tableau III: Avantages et inconvénients des méthodes d'identification des clusters

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Coefficient global de Moran	• Test global le plus utilisé. • Son test d'indépendance est plus puissant que d'autres coefficients globaux d'autocorrélation. • Son test de signification est moins affecté que les autres par une mauvaise spécification de la matrice de proximité.	• Il ne permet pas d'identifier l'effet local exercé par une unité spatiale spécifique. • La valeur et l'interprétation de ***I*** dépendent fortement du choix de la matrice spatiale. • Ce coefficient est affecté par le niveau d'échelle utilisée (phénomène de MAUP for *Modifiable Areal Unit problem*) • Il est aussi dépendant de la forme, de la surface, de la distribution et de la taille des nombres des unités spatiales concernées.
Statistique de Tango	• Elle prend en compte, non seulement l'autocorrélation, mais est aussi capable de tester l'adéquation. • Contrairement au ***I*** de Moran, elle tient compte de la distribution de la population à risque ou l'hétérogénéité de peuplement. • Elle pourrait être utilisée pour identifier les clusters.	• Elle est fortement sensible au choix de la matrice de proximité, au changement de l'échelle spatiale (problème de *MAUP*) et à la forme des unités spatiales étudiées.
Coefficient local de Moran	• Il est plus adapté à la recherche locale de clusters. • Il possède de meilleures propriétés que les autres indicateurs de la famille *LISA*.	• Il est grandement affecté par le choix de la matrice de proximité, de l'échelle d'analyse et de la forme des unités spatiales. • Les conditions de la normalité de sa distribution et de l'indépendance des unités spatiales ne sont

		rarement respectées, d'où la réalisation d'une multiplicité des tests non indépendants pour adapter le risque de premières espèce. • La corrélation des statistiques, calculées sur les unités spatiales, rendent les inférences statistiquement peu significatives.
Méthode de balayage de Kulldorff	• Elle ne dépend pas du choix de la matrice de proximité. • La statistique de Kulldorff est moins sensible à taille et à la forme des unités spatiales étudiées. • Sa statistique, basée sur le rapport de vraisemblance, lui permet de s'affranchir du problème de la multiplicité des tests contrairement aux autres méthodes de balayage. • Elle prend en compte les covariables dans l'analyse.	• Le choix *à priori* de la forme et de la fixation de la taille maximale de l'agrégat peuvent diminuer la puissance du test. • Elle a tendance à identifier des clusters trop larges en incluant des régions voisines dans lesquelles le risque n'est pas élevé. • Elle a une meilleure puissance en cas d'un cluster réellement unique et perd de puissance en face de plusieurs clusters isolés.
Approche par arbre de régression oblique	• Cette approche n'a besoin d'aucune matrice de proximité. • Elle est peu dépendante de la taille et la forme des unités spatiales. • Elle ne définit pas *a priori* la forme des classes. • La discrétisation itérative des ARO permet d'obtenir des sous-zones possédant le même risque homogène.	• Le manque de stabilité des ARO corolaire au découpage binaire et à la répétitivité du processus.

Pour décrire et expliquer un phénomène de santé (un des objectifs de cette thèse), il est important de prendre en compte les dimensions spatiale et temporelle. Plusieurs méthodes statistiques peuvent être utilisées pour décrire la distribution géographique et temporelle des maladies et d'en étudier l'hétérogénéité spatiale afin de détecter les zones à risque et de générer des hypothèses étiologiques. Parmi toutes les méthodes présentées dans le chapitre précédent, nous avons préféré choisir celles de détection locale d'agrégats spatiaux car elles sont les adaptées par rapport à la base de données de l'étude (données agrégés à l'échelle des ZS). La statistique de scan spatial de Kulldorff ou SaTScan a été préféré au coefficient local de Moran (l'autre méthode la plus usitée) car elle n'est pas grandement affectée par le choix de la matrice de proximité, de l'échelle d'analyse et de la forme des unités spatiales. En outre, Elle peut prendre en compte les covariables dans l'analyse.

Cette méthode nous permettra de trouver les agrégats spatio-temporels et mettra surement en évidence que certaines ZS seront plus touchées par le MPX que d'autres. Pour établir une relation entre ces hétérogénéités spatio-temporelles et certains facteurs environnementaux explicatifs supposés, il sera important de réaliser une corrélation écologique. Ce thème constitue le prochain chapitre du manuscrit.

5. Etudes de corrélation écologique.

5.1. Définition

La représentation cartographique des pathologies est utile pour décrire leur répartition spatiale et mettre en évidence certains paramètres environnementaux d'exposition dans les unités géographiques présentant un risque sanitaire plus élevé que dans les autres. Les études de corrélation écologique sont celles qui permettent d'établir une association ou une relation entre les variations géographiques d'une maladie et de supposées variables environnementales d'exposition. Elles sont dites « écologiques » car les données utilisées ne sont pas mesurées à l'échelle individuelle mais au niveau agrégé des groupes représentés ici par des entités géographiques telles que province, Zone de Santé, Aire de santé, etc. Les données écologiques sont souvent de deux types : les indicateurs de santé et les facteurs de risque environnementaux (Elliot et al., 2000; Goria et al., 2011).

5.2. Avantages et inconvénients

Les études écologiques présentent de nombreux avantages. Les données écologiques ou agrégées sont beaucoup plus disponibles et accessibles que les données individuelles dont la collecte exige souvent de moyens très onéreux. Les indicateurs sanitaires, tels que les données de morbidité ou de mortalité peuvent être recueillies à partir des registres ou des bases de données des systèmes de surveillance passive des maladies, les données des populations peuvent découler de recensements réalisés et les données environnementales peuvent être recherchées via les observations du milieu (absence ou présence d'un lac), à partir des programmes de santé (couverture vaccinale contre la rougeole d'une ZS) et tant d'autres. En outre, les mesures des facteurs environnementaux réalisés au niveau d'unités géographiques permettent de mettre en évidence des variations d'exposition beaucoup plus grande qu'à l'échelle individuelle en augmentant la puissance des tests statistiques utilisés. De plus, l'utilisation des données agrégées (moyennes ou proportions) pendant ces études réduisent sensiblement la survenue des erreurs de mesure de l'exposition souvent observées lors des études individuelles (Best et al., 2001).

Néanmoins, les études écologiques sont souvent sujettes à l'« erreur écologique » ou « biais d'agrégation ». D'où, l'interprétation des résultats trouvés nécessite une certaine prudence. Une erreur écologique est définie comme étant la difficulté de transférer directement relation mise en évidence à l'échelle des unités géographiques au niveau des individus. Ceci est souvent la conséquence de la présence d'une différence notable entre le lien dose-effet individuel et celui mesuré au niveau de groupe. Deux causes principales sont souvent à la base de l'erreur écologique : la variabilité intra-unité de l'exposition et la présence des facteurs de confusion. Les biais spécifiques aux études écologiques sont fréquemment les biais de spécification (non considération de relations dose-effet individuelles non linéaires à l'échelle du groupe) et de confusion (non incorporation des facteurs de confusion). Ces biais peuvent être considérablement minimisés en intégrant les facteurs de confusion potentiels et les facteurs de risque non mesurés dans le modèle et en diminuant la taille des unités spatiales. Les études écologiques peuvent permettre une première approche et les résultats peuvent être approfondis par des études conduites à l'échelle individuelle (études cas-témoin, études de cohorte) (Best et al., 2001; Salway, 2003; Wakefield, 2006; Wakefield and Salway, 2001).

5.3. Modèles de régression écologique

Les modèles de régression écologique sont les outils statistiques utilisés pour établir de probables relations entre les variations spatiales de facteurs d'exposition environnementale et celles des indicateurs de santé lors des études écologiques (Guihenneuc-Jouyaux, 2002). Pour des données agrégées, le modèle statistique le plus souvent utilisé est celui de Poisson. Selon ce modèle, le nombre de cas Y_i observés dans chaque unité géographique i suit une distribution de Poisson de moyenne $\mu_i = E_i \Theta_i$. E_i correspond au nombre de cas attendus et Θi est le risque relatif de l'unité i, soit : $Y_i \sim$ Poisson $(E_i \ \Theta_i)$. Un indicateur de santé peut grandement varier d'une unité géographique à l'autre surtout dans les petites unités ou dans celles avec des effectifs très réduits. Ainsi, il ne doit pas être synthétisé comme le niveau moyen d'exposition distribuant le même risque relatif à toutes les unités spatiales. Il est donc recommandé de modéliser la structure de ces variations pour distinguer les vraies variations du bruit inhérent. Θ_i est alors considéré comme une variable aléatoire dont la distribution donne une description *a priori* des risques dans les différentes unités géographiques. Il est défini par la relation suivante :

$$\log(\mu_i) = \log(E_i) + \alpha + \beta \times X_i$$

où α correspond au risque moyen commun à toutes les unités géographiques, X_i est une matrice contenant toutes les variables explicatives environnementales et $\beta = (\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_m)$ est le vecteur des paramètres associées aux différentes variables environnementales et dont les effets fixes sont à estimer. Le modèle de régression de Poisson classique peut parfois être inadapté à cause de non considération de la sur-dispersion ou la dispersion extra-poissonnienne dans les données quand la variabilité interzone est beaucoup plus importante que la variabilité intra-zone. A la place, il peut alors être utilisé un modèle Poisson-lognormal ou une distribution binomiale négative (Clayton and Kaldor, 1987).

Dans un modèle de régression écologique, les risques relatifs Θ_i ne sont pas toujours indépendants et identiquement distribués (constituant une violation d'une des hypothèses fortes de validité des modèles de régression) car ils sont souvent spatialement auto-corrélés. En effet, les risques relatifs de chacune des unités géographiques sont fortement dépendants des risques des unités voisines. Par-conséquent, il est conseillé de modéliser une structure de dépendance spatiale entre les risques relatifs. Cette dépendance peut être prise en compte par des modèles utilisant l'approche fréquentiste ou bayésienne (Goria et al., 2011).

Dans l'approche bayésienne, le modèle le plus adapté et le plus utilisé pour tenir compte de structure de dépendance spatiale entre les risques relatifs est le modèle hiérarchique bayésien BYM développé par Besag, York et Mollié (Besag et al., 1991). Selon ce modèle, le risque résiduel est réparti en un effet aléatoire non spatial (U_i) et un effet spatialement structuré (V_i), qui suit un modèle gaussien autorégressif conditionnel.

Les effets aléatoires non spatiaux U_i représentent l'hétérogénéité spatiale et correspondent aux effets de facteurs de risque inconnus non mesurés et non structurés spatialement. Ces effets aléatoires sont dits gaussiens car ils sont supposés *à priori* suivre une loi normale définie par :

$$U_i \sim N(0, \sigma^2_u)$$

où σ^2_u vérifie la variabilité des risques relatifs dans sa dimension non spatiale.

Les effets aléatoires spatiaux V_i permettent de tenir compte de la corrélation spatiale entre les zones voisines consécutive à des facteurs de risque inconnus structurés spatialement. Cette composante spatiale des variabilités des risques relatifs est bien prise en compte par un modèle gaussien autorégressif conditionnel ou modèle CAR intrinsèque. Il est défini comme suit :

$$V_i \mid V_{j,\, j\neq i} \sim N(v_i, \sigma^2_i),\ v_i = \frac{\sum_{j\neq i} w_{ij} v_j}{\sum_{j\neq i} w_{ij}} \qquad \sigma^2_i = \frac{\sigma_v^2}{\sum_{j\neq i} w_{ij}}$$

Où w_{ij} sont les poids mesurant la relation de proximité des unités i et j, σ_v^2 vérifie la variabilité des risques relatifs dans sa dimension spatiale. Ce modèle sous-entend que la distribution conditionnelle de l'effet V_i suit une loi normale centrée en la moyenne des effets de ses unités voisines et de variance inversement proportionnelle au nombre de voisins.

Ces effets aléatoires non spatiaux (U_i) et spatiaux (V_i) sont combinés dans le modèle hiérarchique bayésien BYM caractérisé par deux niveaux :

- Premier niveau (variabilité locale ou intra-zone) :

$$Y_i \sim \text{Poisson}(E_i \Theta_i)$$

- Deuxième niveau (variabilité interzone)

$$\log(\Theta_i) = \alpha + \beta \times X_i + U_i + V_i$$

$$U_i \sim N(0, \sigma^2_u)$$

$$V_i \mid V_{j,\, j\neq i} \sim N(v_i, \sigma^2_i),\ v_i = \frac{\sum_{j\neq i} w_{ij} v_j}{\sum_{j\neq i} w_{ij}} \qquad \sigma^2_i = \frac{\sigma_v^2}{\sum_{j\neq i} w_{ij}}$$

Selon l'approche bayésienne, des distributions *a priori* doivent aussi être précisées pour l'intercept α, pour le vecteur des paramètres associées aux différentes variables environnementales β et pour les hyper-paramètres associés à la composante d'hétérogénéité (σ^2_u) et de la corrélation spatiale (σ^2_v). L'estimation de différents paramètres de ce modèle nécessite des méthodes de simulation basées sur les algorithmes stochastiques de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC). Ces estimations ont été rendues faciles par l'utilisation du logiciel WinBUGS **(Lunn et al., 2000)**.

Les maladies ne sont pas seulement distribuées socialement et spatialement mais sont susceptibles de varier dans le temps. Ainsi, plusieurs modèles spatio-temporels ont été proposés pour modéliser les risques des maladies non pas seulement dans l'espace mais en intégrant également la composante temporelle (Abellan et al., 2008; Bernardinelli et al., 1995; Knorr-Held and Besag, 1998; Ugarte et al., 2009; Waller et al., 1997). Cette dernière composante peut être caractérisée par l'effet principal temps et les potentielles interactions spatio-temporelles. L'effet principal temps peut être dissocié en des effets aléatoires temporels non structurés et/ou structurés. L'estimation de paramètres de ces modèles requiert aussi les algorithmes MCMC dans le logiciel WinBUGS et peut nécessiter beaucoup de temps de calcul avant d'atteindre un niveau ce convergence acceptable.

Pour expliquer les hétérogénéités spatio-temporelles, qui seront mises en évidence lors de l'analyse des agrégats spatio-temporels, une régression écologique sera réalisée pour identifier les variables environnementales pouvant expliquer ces hétérogénéités constatées. Le chapitre suivant présente les sources, la description et les limites des variables environnementales, qui seront utilisées dans cette recherche.

6. Sources, la description et les limites des variables environnementales de l'étude

6.1. Sources et la description des variables environnementales

La proportion de la superficie de la ZS couverte par une forêt dense

Ces données ont été téléchargées sur le site ftp://congo.iluci.org/FACET/DRC/ du projet FACET (Forêts d'Afrique Centrale Évaluées par Télédétection). Trois images mosaïques sans couture et sans couverture nuageuse couvrant l'entièreté de la RDC ont été retenues. Ces trois mosaïques concernaient trois périodes : 2000-2005, 2005-2010 et 2010-2015. Ces trois images raster ont été superposées sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et a été réalisée l'extraction des données catégorielles des rasters du couvert végétal par rapport à chaque ZS à l'aide ArcGIS. Le couvert végétal était représenté par les différents types de végétation suivants : forêt primaire dense humide, forêt secondaire, savane arborée et savane herbeuse.

La proportion de la superficie de la ZS avec déforestation ou le taux de déforestation

Elle a été utilisée comme proxy des activités réalisées par l'homme le mettant à risque : agriculture, exploitation forestière, production de charbon…). Les données de la déforestation ont été extraites à partir de mêmes trois images raster d'occupation du sol de la RDC pour les trois périodes et selon la même approche.

La proportion de la superficie de la ZS traversée par des rivières ou cours d'eau

Elle a été utilisée comme proxy d'une alimentation alternative à la viande de brousse via la pêche. Cette donnée a aussi été extraite à partir de trois images raster de raster d'occupation du sol de la RDC pour les trois périodes et selon la même approche.

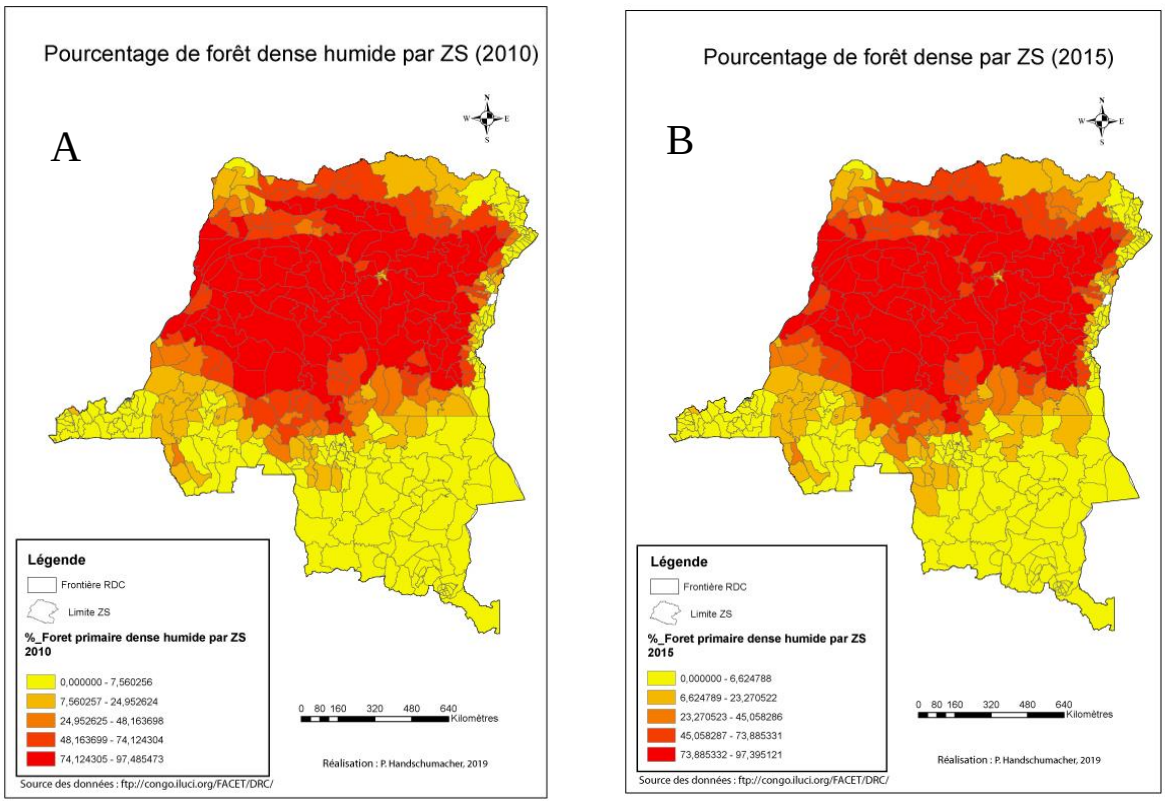


Figure 20: Pourcentage de forêt dense par ZS en RDC, 2010 (A) et 2015 (B)

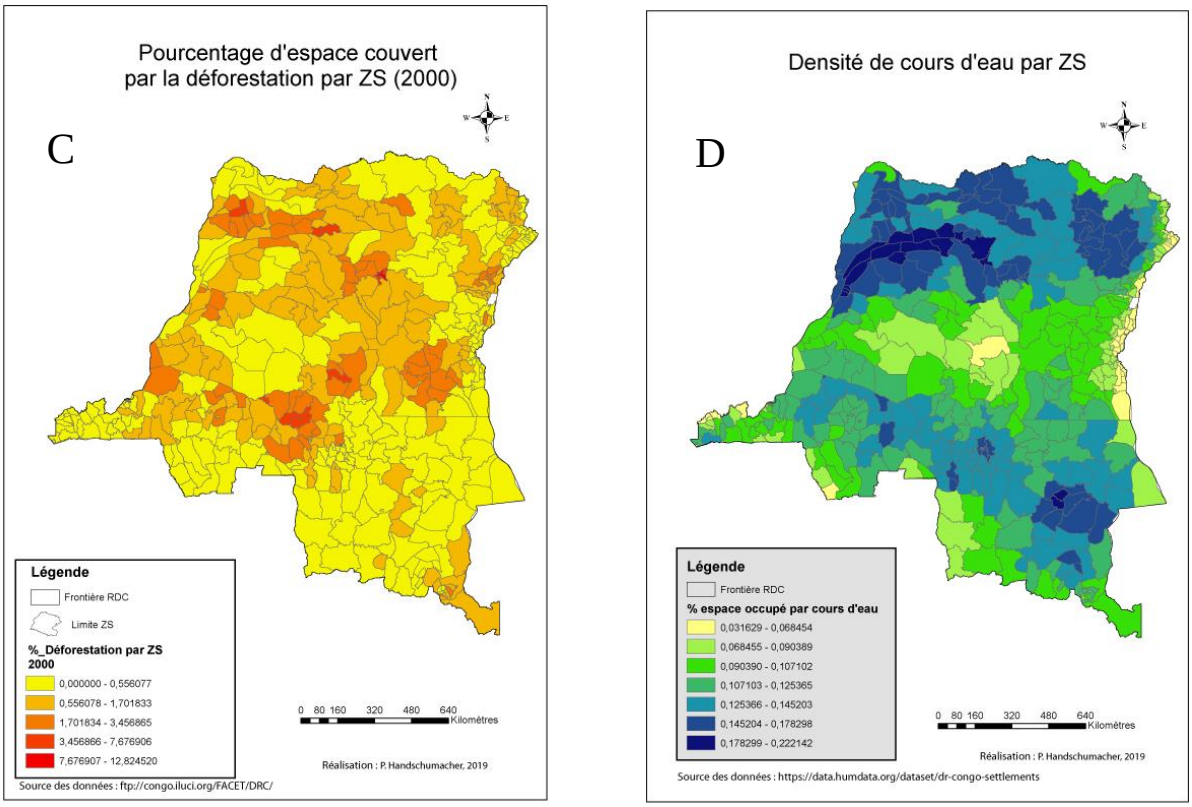


Figure 21 : Pourcentage d'espace avec la déforestation en 2000 (C) et cours d'eau (D) par ZS en RDC

L'Indice de bien-être Economique (IBE)

Cet indice a été estimé lors la deuxième enquête démographique et de santé réalisée en RDC entre 2013 et 2014 (MPSMRM, MSP et ICF International, 2014). L'IBE est construit à partir des informations sur la possession par les ménages de certains biens durables et sur certaines caractéristiques du logement. La construction de cet indice permet de classer les ménages par ordre croissant de score total selon cinq catégories d'effectifs égaux appelées quintiles, allant de 1 (le quintile le plus bas) à 5 (le quintile le plus élevé). Nous avons fait la sommation du quintile le plus bas avec le second quintile pour correspondre à un proxy de pauvreté que nous avons affectée aux ZS du district correspondant.

L'altitude

Dix-neuf images raster ont été téléchargées sur le site http://srtm.csi.cgiar.org/ de la mission SRTM (Shuttle Radar Topography Mission). Celles-ci ont été par la suite mosaïquées en une image unique. L'image raster a été superposée sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et a été réalisée l'extraction des données d'altitude moyenne pour chaque ZS à l'aide ArcGIS.

Les données climatiques

Les images raster ont été téléchargées sur le site http://worldclim.org/bioclim. Elles concernent les données de précipitations et températures mensuelles moyennées sur 30 ans (1970-2000). Ces données ont permis l'extraction des données de précipitations moyenne (mm), températures minimum, maximum et moyenne (°C) pour chaque ZS à l'aide ArcGIS.

Les données sanitaires

Ces données ont été collectées au niveau du site de la Cellule d'Analyse des Indicateurs de Développement de la RDC (https://www.caid.cd).. A partir des données collectées, deux indicateurs ont été calculés : le nombre de médecins pour 10 000 habitants et le nombre d'infirmiers pour 1000 habitants dans chaque ZS.

La densité de populations

Cette donnée a été calculée en divisant la population de chaque ZS par sa superficie. La superficie de chaque ZS a été extraite à partir du site de la division de la population des nations unies http://esa.un.org/wpp/.

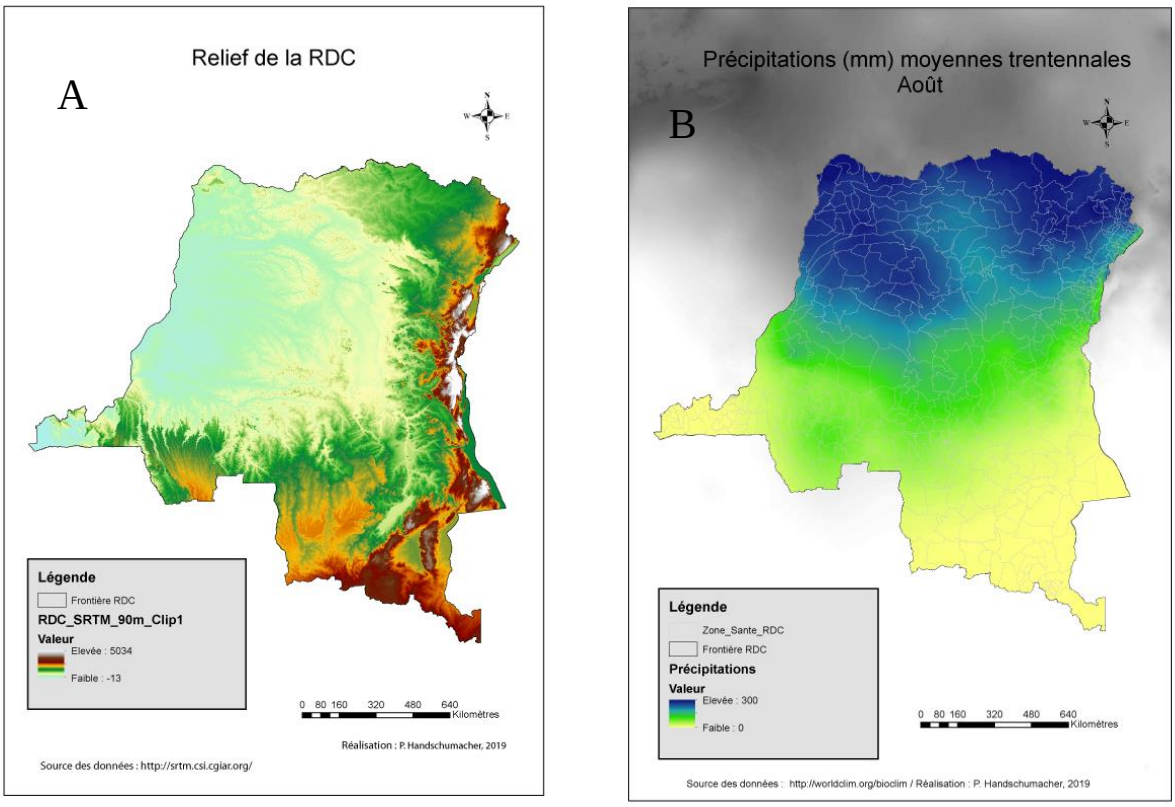


Figure 22: Altitude moyenne (A) et précipitations (mm) moyennes 1970-2000 au mois d'août (B) par ZS en RDC

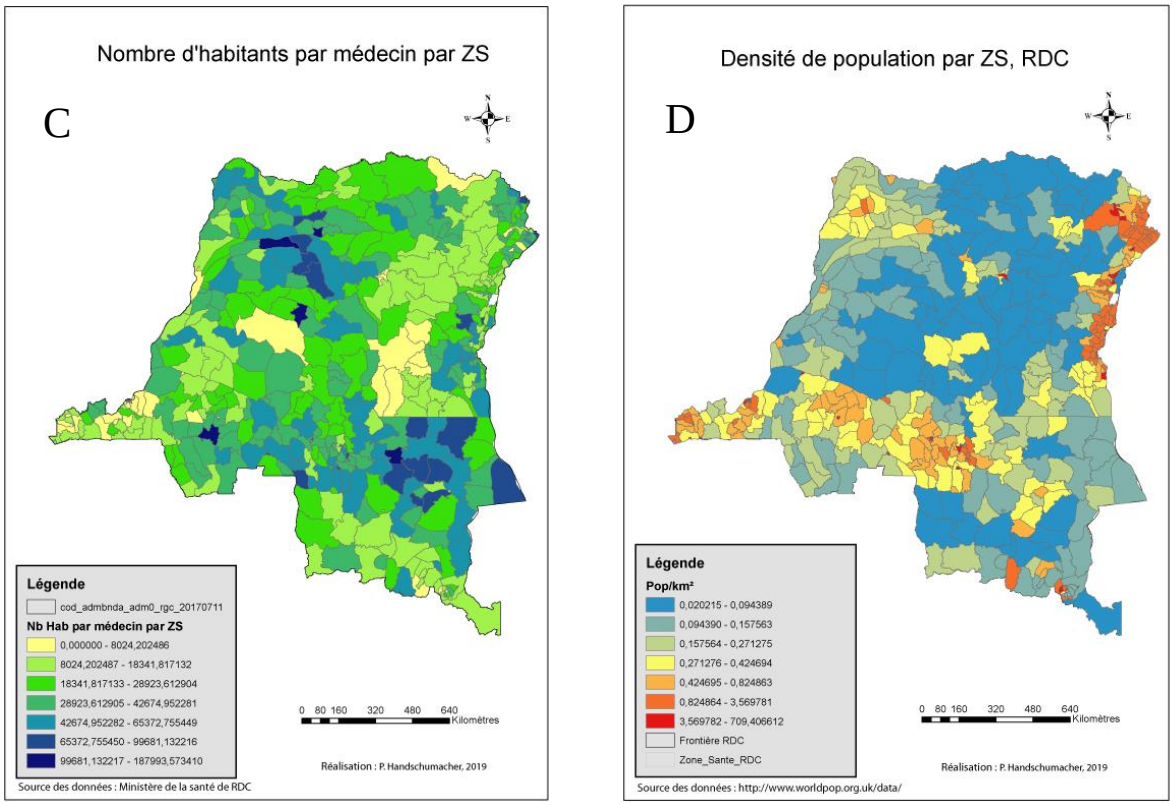


Figure 23: Nombre d'habitants/médecin (C) et densité de la population (D), ZS, RDC, 2015

Le pourcentage d'espace occupé par routes, voies ferrées et cours d'eau par ZS

Les routes, les voies ferrées et les cours d'eau de la RDC ont été obtenues sous format Shapefile ESRI sur les sites https://data.humdata.org/dataset/ (DR Congo – Settlements) et http://www.rgc.cd (Référentiel Géographique du Congo). Ces fichiers ont permis d'extraire les données catégorielles pour chacune de 515 ZS à l'aide ArcGIS.

La densité moyenne de villages et des villes par ZS

Les villages (localités) et des villes de la RDC ont été collectées sous format Shapefile ESRI sur les sites https://data.humdata.org/dataset/ (DR Congo – Settlements) et http://www.rgc.cd (Référentiel Géographique du Congo). Ces fichiers ont permis de calculer les densités de villages et de villes pour chaque ZS l'aide ArcGIS.

La population estimée par carré de grille

Cette population a été estimée selon une approche de modélisation combinant les données de dénombrement de la population actualisée (données des derniers recensements disponibles ou estimations officielles de la taille de la population) avec les images satellitaires à haute résolution (100 m de résolution) des étendues d'habitats pour réaliser les cartes de la distribution spatiale des populations en Afrique (Linard et al., 2012). C'est la base de données ajustée a été collectée sur le site de la division de la population des Nations Unies (http://esa.un.org/wpp/).

Les Feux de forêt et de brousse

Ces données sont datées et géo-localisées à partir d'images MODIS fournies par la Nasa sur le site https://earthdata.nasa.gov/earth-observation-data/near-real-time/firms/active-fire-data. Les données sont affectées d'un pourcentage de vraisemblance de l'information pour chaque événement recensé. Deux indicateurs ont été calculés : les feux de brousse précoces (janvier à juin) et les feux de brousse tardifs (juillet à décembre).

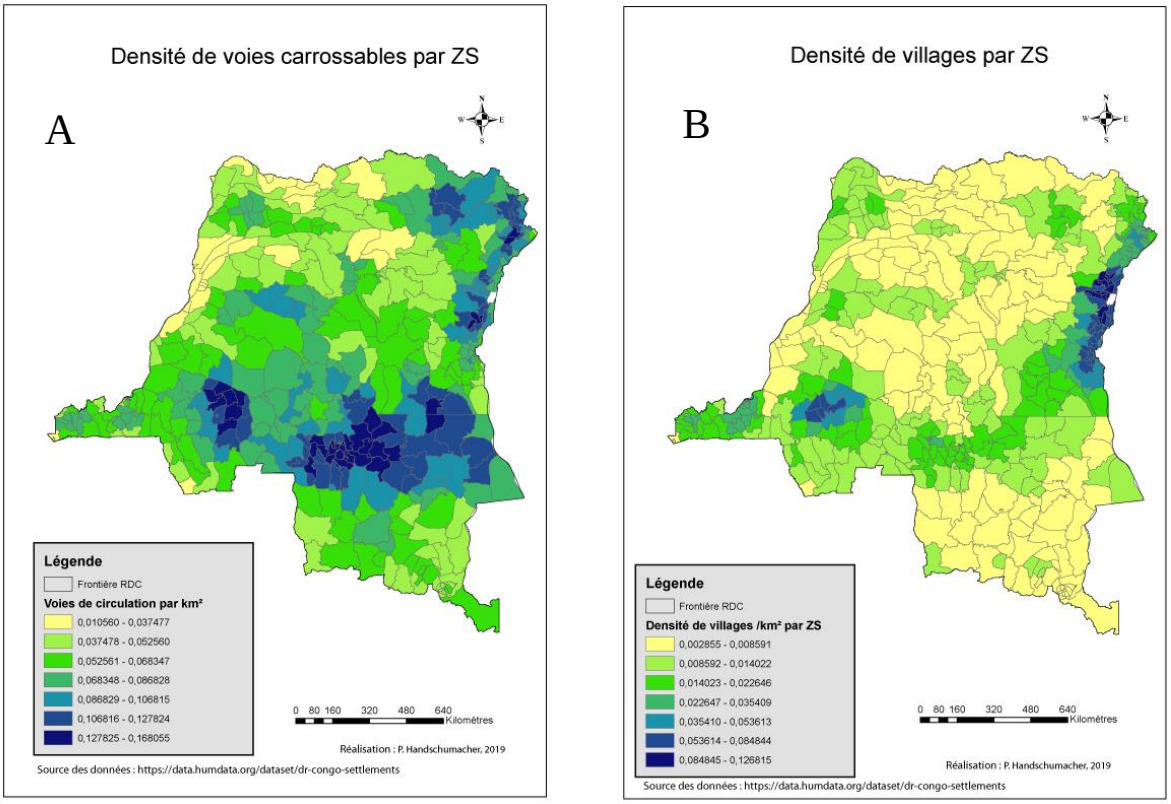


Figure 24 : Densité des voies carrossables (A) et densité de villages (B), ZS, RDC, 2015

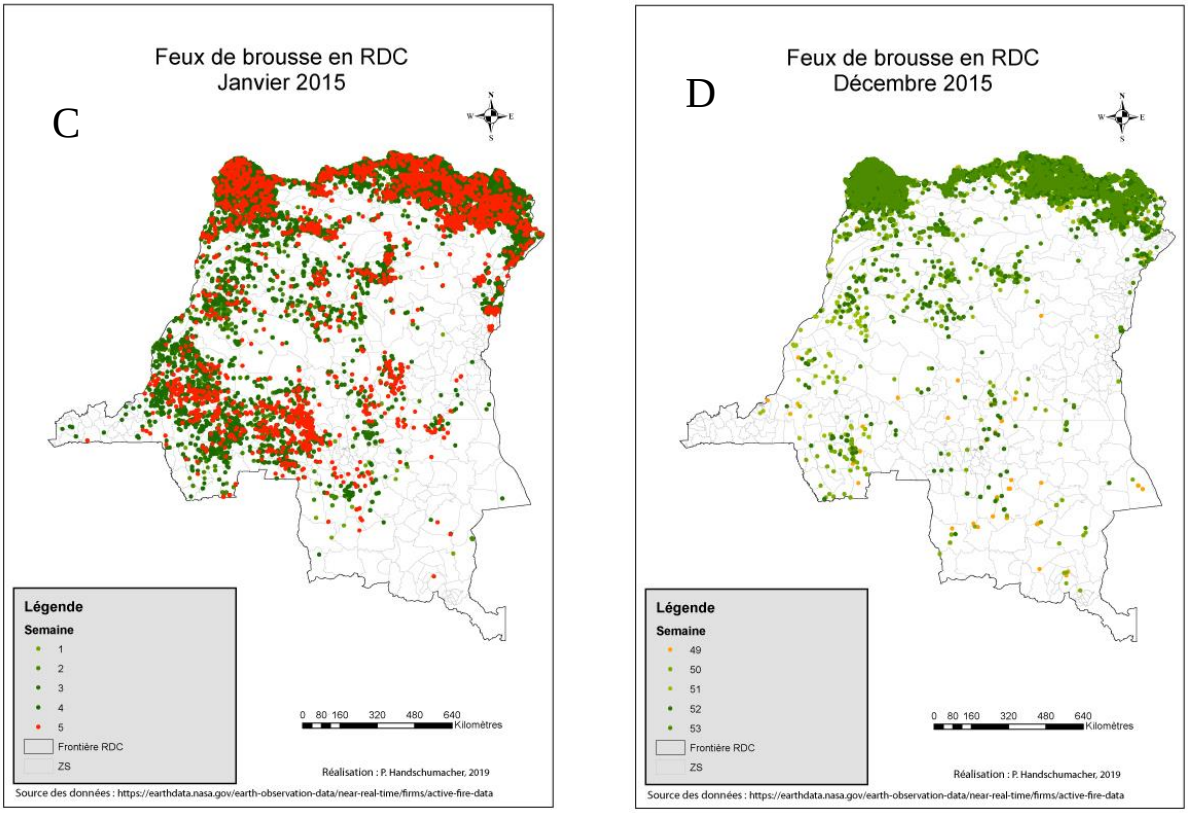


Figure 25: Feux de brousses janvier (précoces) (C) et décembre (tardifs) (D), ZS, RDC, 2015

6.2. Limites des variables utilisées

Les proportions de la superficie de chaque ZS couverte par une forêt dense et avec la déforestation ont été calculées à partir des informations sur le couvert végétal et la perte du couvert forestier de trois années : 2000, 2010 et 2015. Ensuite, les données de 2000 ont été extrapolées pour la période 2000-2005, celles de 2010 pour la période 2006-2010 et celles de 2015 pour la période 2011-2015. Nous avons émis l'hypothèse de la non variabilité de deux variables pendant chaque période de cinq ans tout en sachant qu'il pouvait bien avoir des variations dans chacune des périodes mais non sujettes à mettre en doute la validité des résultats trouvés.

La proportion de la superficie de la ZS traversée par des rivières ou cours d'eau a été utilisée comme proxy d'une alimentation alternative à la viande de brousse via la pêche. Une limite de cette variable était la prise en compte des cours d'eau non navigables où il n'est pas possible de faire la pêche. En outre, il n'a pas été possible de déterminer la préférence soit pour la chasse ou soit pour la pêche pour les populations possédant les deux opportunités.

L'Indice de bien-être Economique a été calculée à partir des données de l'enquête démographique et de santé (EDS) réalisée en RDC entre 2013 et 2014 (MPSMRM, MSP et ICF International, 2014). Ensuite, l'indice global de chaque district a été affecté aux ZS pendant les 15 années d'étude, ce qui n'a pas permis de faire ressortir les différences entre les ZS et les années. Toutefois, elle est la seule information disponible et il est pratiquement impossible de la collecter pour chaque ZS et pour chaque année.

Les données de précipitations et températures mensuelles ont été moyennées sur 30 ans (1970-2000). Même si cet intervalle ne concernait pas directement la période de l'étude (2000-2015), ces informations donnent la situation climatique du pays pendant une longue période. Même si les changements climatiques pouvaient être observés pendant ces 15 dernières années, ils seront des changements globaux dans tout le pays mais pas de manière différenciée au niveau de chaque ZS.

Les données sanitaires utilisées étaient le nombre de médecins pour 10 000 habitants et le nombre d'infirmiers pour 1000 habitants dans chaque ZS. Ces deux indicateurs ont été utilisés suite à l'absence de l'information sur le nombre de lits montés et occupés dans la majorité des structures sanitaires. Ce qui n'a pas permis de comprendre la réalité de la distribution effective de l'offre des soins.

Le pourcentage calculé d'espace occupé par routes comportait aussi des limites. Ces insuffisances étaient inhérentes à la qualité des Shapefiles utilisés, qui comprenaient principalement des routes principales et secondaires et n'ont pas nécessairement tenu compte de petites routes et de sentiers reliant les différents villages. En outre, la réalité des mobilités en RDC est difficile à maîtriser dans un contexte d'insécurité et avec la variabilité des populations dans les zones de guerre (fuite, retours, etc.).

La densité moyenne de villages pouvait aussi être biaisé suite à la difficulté d'identifier les villages et les hameaux en zone de forêt dense primaire, qui couvre 48 % de la superficie de la RDC.

Les données en rapport les Feux de forêt et de brousse comprennent aussi des incertitudes car les données sont affectées d'un coefficient de vraisemblance et certains sont très faibles.

CHAPITRE 3 : Article 1

EVALUATION DU NIVEAU D'ADEQUATION ENTRE LES DONNEES DE MORBIDITE RAPPORTEE GENEREE PAR LA SURVEILLANCE INTEGREE DES MALADIES ET RIPOSTE (SIMR) ET LA MORBIDITE REELLE

1. Résumé de l’article 1

Depuis près de 20 années, la SIMR a permis de générer une masse importante de données en Afrique en général et en RDC en particulier. Cependant, ces informations sanitaires, collectées par une approche syndromique, présupposent des écarts entre les données déclarées par les structures des soins (morbidité rapportée) et la réalité sur terrain (morbidité réelle). Bien qu'au-delà de l'utilisation pour la prévention et le contrôle, les données de la SIMR sont de plus en plus considérées comme une source inestimable pour la recherche et la santé publique, mais leur utilisation nécessite un processus rigoureux de validation.

L’objectif de ce premier article était de construire une méthode permettant d'évaluer le niveau d'adéquation entre la morbidité rapportée générée par les données de la SIMR et la morbidité réelle.

Pour cela, un score d’adéquation, appelé SIA (*Score of IDSR data Adequacy*), a été construit à partir des déterminants obtenus à partir d'une revue de la littérature exhaustive et des rapports de mission de terrain de différents acteurs impliqués dans la surveillance et la réponse aux épidémies.

SIA est composé de 12 items regroupés en six dimensions. Cet outil, appliqué aux 15 maladies sous surveillance hebdomadaire par la SIMR en RDC, a permis de les classer en trois groupes d’adéquation haute, moyenne ou faible.

Dans un contexte de rareté d’informations sanitaires dans les pays en voie de développement, cette étude propose un score pragmatique, qui permet de classer les données déclarées par la SIMR en 3 catégories : « utilisable », « utilisable après ajustement » ou « non utilisable ». Le SIA est un outil bénéfique qui pourrait aider à mieux classer, optimiser et interpréter les données dans la recherche et la santé publique.

Cet article accepté pour publication dans la revue BMC Public Health.

Mandja et al. BMC Public Health (2019) 19:624
https://doi.org/10.1186/s12889-019-6954-3

BMC Public Health

RESEARCH ARTICLE Open Access

The score of integrated disease surveillance and response adequacy (SIA): a pragmatic score for comparing weekly reported diseases based on a systematic review

Bien-Aimé Makasa Mandja[1,2*], Didier Bompangue[1,2], Pascal Handschumacher[3], Jean-Paul Gonzalez[4], Gérard Salem[5], Jean-Jacques Muyembe[1,6] and Frédéric Mauny[2,7]

Abstract

Background: The Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy implemented by the World Health Organization (WHO) in Africa has produced a large amount of data on participating countries, and in particular on the Democratic Republic of Congo (DRC). These data are increasingly considered as unevaluable and, therefore, as requiring a rigorous process of validation before they can be used for research or public health purposes. The aim of this study was to propose a method to assess the level of adequacy of IDSR morbidity data in reflecting actual morbidity.

Methods: A systematic search of English- and French-language articles was performed in Scopus, Medline, Science Direct, Springer Link, Cochrane, Cairn, Persée, and Erudit databases. Other types of documents were identified through manual searches. Selected articles focused on the determinants of the discrepancies (differences) between reported morbidity and actual morbidity. An adequacy score was constructed using some of the identified determinants. This score was applied to the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC. A classification was established using the Jenks method and a sensitivity analysis was performed. Twenty-three classes of determinants were identified in 35 IDSR technical guides and reports of outbreak investigations and in 71 out of 2254 researched articles. For each of the 15 weekly reported diseases, the SIA was composed of 12 items grouped in 6 dimensions.

Results: The SIA classified the 15 weekly reported diseases into 3 categories or types: high score or good adequacy (value > = 14), moderate score or fair adequacy (value > = 8 and < 14), and low score or low or non-adequacy (value < 8). Regardless of the criteria used in the sensitivity analysis, there was no notable variation in SIA values or categories for any of the 15 weekly reported diseases.

Conclusion: In a context of sparse health information in low- and middle-income countries, this study developed a score to help classify IDSR morbidity data as usable, usable after adjustment, or unusable. This score can serve to prioritize, optimize, and interpret data analyses for epidemiological research or public health purposes.

Keywords: Adequacy score, Democratic Republic of Congo, Infectious diseases, Integrated disease surveillance and response, Reported data

* Correspondence: mmandja@gmail.com
[1]Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
[2]Laboratoire Chrono-Environnement, UMR 6249 CNRS, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Sub-Saharan Africa has the highest total morbidity and mortality burden of infectious diseases in the world [1]. In 2012, global morbidity in the region was estimated at 74,000 per 100,000 inhabitants. This number is nearly twice that of the Eastern Mediterranean or South-East Asian regions (40,779 and 40,341 per 100,000 inhabitants, respectively) [2]. In addition, approximately half the mortality from all types of infectious diseases in the world occurs in Sub-Saharan Africa [3, 4]. While emerging non-transmittable diseases have expanded in the region in the last two decades, infectious diseases remain a major public health concern [3, 4]. By the end of the 1990s, most sub-Saharan African countries had seen major public health events or outbreaks. Huge epidemics occurred in the DRC, including the large cholera outbreak in the Rwandan Hutu refugee camp in Goma in 1994 [5], the 1000 cases of poliomyelitis reported in Mbuji-Mayi in 1995 [6, 7], and the largest ever monkey pox outbreak that took place in Sankuru in 1996–1997 [8]. Overall, the growing epidemic risk in sub-Saharan African countries is a source of major international concern.

In 1998, an Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy was initiated under the guidance of the WHO Regional Office for Africa (WHO AFRO) to prevent and control these multiple epidemic emergencies [9, 10]. This strategy works by reinforcing national public health surveillance and response systems in the region. According to the IDSR technical guidelines, the specific objectives of the strategy are to: 1) integrate vertical disease surveillance systems for effective and efficient use of resources; 2) improve the flow and use of information for detecting and responding to public health threats; and 3) improve country capacity to detect and respond to priority public health events [10, 11]. The IDSR strategy, which relies on systematic and continuous data collection and reporting by health care facilities, has eight functions: identification, notification, analysis and interpretation, epidemic investigation and confirmation, preparation, response, circulation of information and evaluation, and improvement of the system [11–14]. Depending on the health specificity of each country, WHO AFRO recommends IDSR surveillance of a number of priority transmittable diseases (weekly reporting) and non-transmittable diseases (monthly reporting) [11]. This timely continuous epidemiological surveillance improves the availability and use of data on the leading causes of illness, death, and disability in the region [15]. As such, the IDSR strategy contributes to high-level decision-making in the area of public health in participating countries.

In addition to contributing to disease outbreak prevention and control, IDSR morbidity data are increasingly relevant to epidemiological research. In particular, they are now being used to determine the spatial and temporal dynamics of various diseases [16–18]. They thus constitute an alternative to other techniques for generating health data in low and middle-income countries (e.g., demographic health surveys, STEPS surveys, household surveys, etc.). While these techniques can produce reliable data, they are indeed very costly to implement [19]. In the DRC, more and more epidemiological studies rely on the large amount of data that have been produced since the 1999 implementation of the IDSR strategy.

It has been demonstrated, however, that the IDSR strategy results in social and spatial discrepancies (differences) in disease distribution between reported cases (reported morbidity) and field reality (actual morbidity). In the particular context of the DRC, this is likely because IDSR morbidity data reporting is based on a syndromic approach [19–22]. Unfortunately, these discrepancies cast doubt on the validity of epidemiological studies using IDSR morbidity data. Because the true value and accuracy of these data are difficult to evaluate [19, 20, 22], there is a pressing need to develop a method for validating them before they can be used for research or public health purposes.

While some approaches have been proposed to assess the quality of IDSR morbidity data, they focus on a limited number of diseases. These approaches include: 1) a method for assessing the "relevance and validity" of IDSR morbidity data on chickenpox, hepatoma, anaemia, malnutrition, and measles [20]; 2) a method for constructing, comparing and spatializing selected indicators and indices for analyses of malaria based on IDSR morbidity data [19]; or 3) a method using a tree model scenario to estimate the proportion of lost cases of monkey pox in the DRC health system due to IDSR data reporting [23]. To our knowledge, no method applicable to all diseases monitored by IDSR surveillance and assessing the discrepancies between "reported morbidity" and "actual morbidity" has been published.

The aim of this article is to propose a method for assessing the level of adequacy of IDSR morbidity data in reflecting the actual morbidity of the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC.

Methods

Study setting

Located in Central Africa, the DRC had a total area of 2.3 million km^2 and an estimated population of 86,895,208 inhabitants in 2016 [24]. In 2015, the country was subdivided into 26 administrative provinces (Fig. 1). The health system in the DRC is a three-tier (central, intermediate, and peripheral) pyramidal structure. The

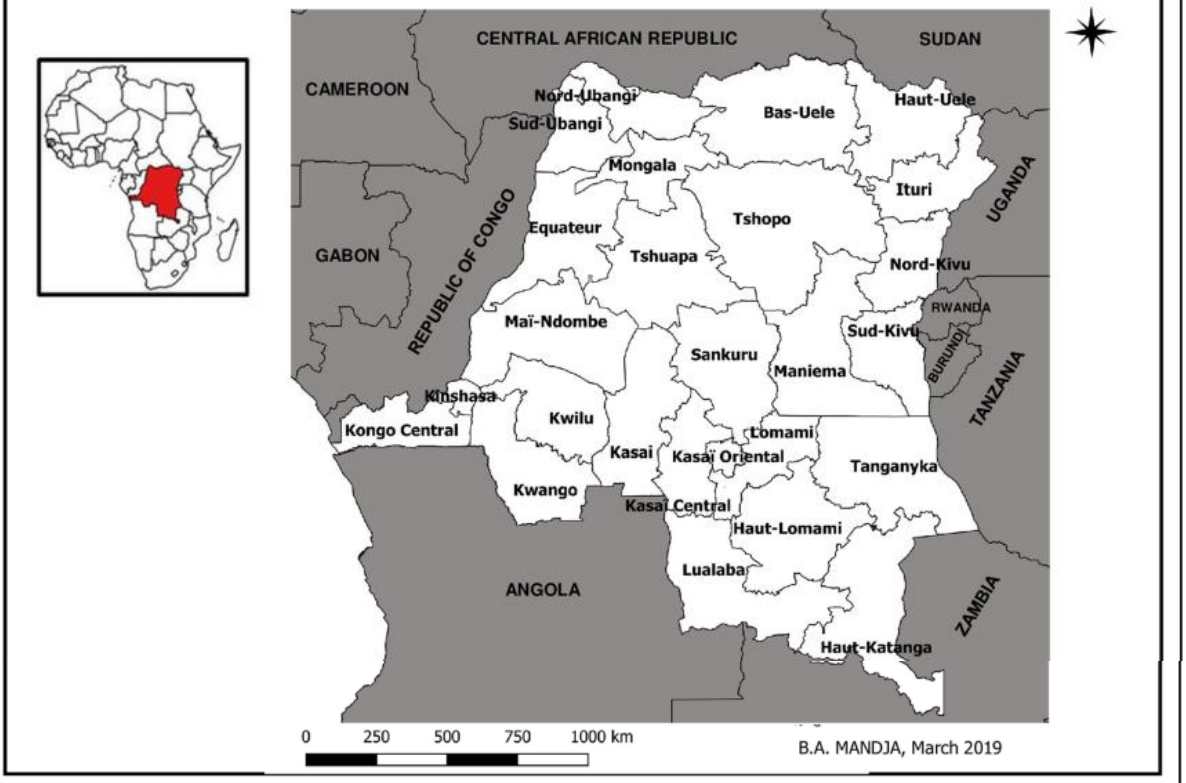


Fig. 1 Administrative map of the DRC including 26 new provinces and bordering countries, (Source: The map was created with the provincial Shapefile obtained from the free, open, collaborative platform Common geographical reference of DRC (https://data.humdata.org/dataset/dr-congo-settlements). The map was created using the free software QGIS 12.8 geographical information system)

central level sets standards and is composed of the Minister's office and the general secretariat, which includes 13 directorates and 52 specialized programs. The intermediate level has a technical and logistical role and is composed of 26 provincial health divisions and provincial hospitals. The peripheral level has an operational role in the implementation of primary health care. This level consists of 515 Health Zones (HZ), which include 393 General Reference Hospitals (GRH) and 8504 planned Health Areas (HA), 8266 of which have a Health Center (HC) [25].

Organization of the surveillance system in the DRC

In the DRC, the IDSR strategy is managed by the General Direction of Disease Control (GDDC). Since 2000, the DRC has been monitoring 12 weekly reported diseases with acute epidemic potential, namely: acute flaccid paralysis, bloody diarrhoea, cholera, haemorrhagic fevers, malaria, measles, meningitis, monkeypox, neonatal tetanus, pertussis, plague, and yellow fever. In 2010, acute respiratory infections, rabies, and typhoid fever were added to the list of weekly reported diseases. In 2016, dracunculiasis and maternal deaths were also included on the list. The DRC also organises the monthly reporting of 20 endemic and priority health problems. Suspected cases are identified using the WHO clinical case definitions (syndromic approach). Cases are diagnosed and recorded on hard copies by nurses in health centers and by Medical Officers in General Reference Hospitals. The Medical and the Clinical Officers of the private sector are also integrated in IDSR and participate in identification and notification of priority diseases in HZs. Data are reported electronically from the different HZs to the provincial health divisions, and then centralized in the GDDC (Fig. 2). The quality of the data is checked at each level during weekly epidemiological meetings [10, 11].

Construction and calculation of the score of IDSR adequacy

A specific score, the "Score of IDSR Adequacy (SIA)," was designed to assess the level of adequacy of IDSR morbidity data. The level of adequacy of IDSR morbidity data is the ability of these data to reflect real or exact

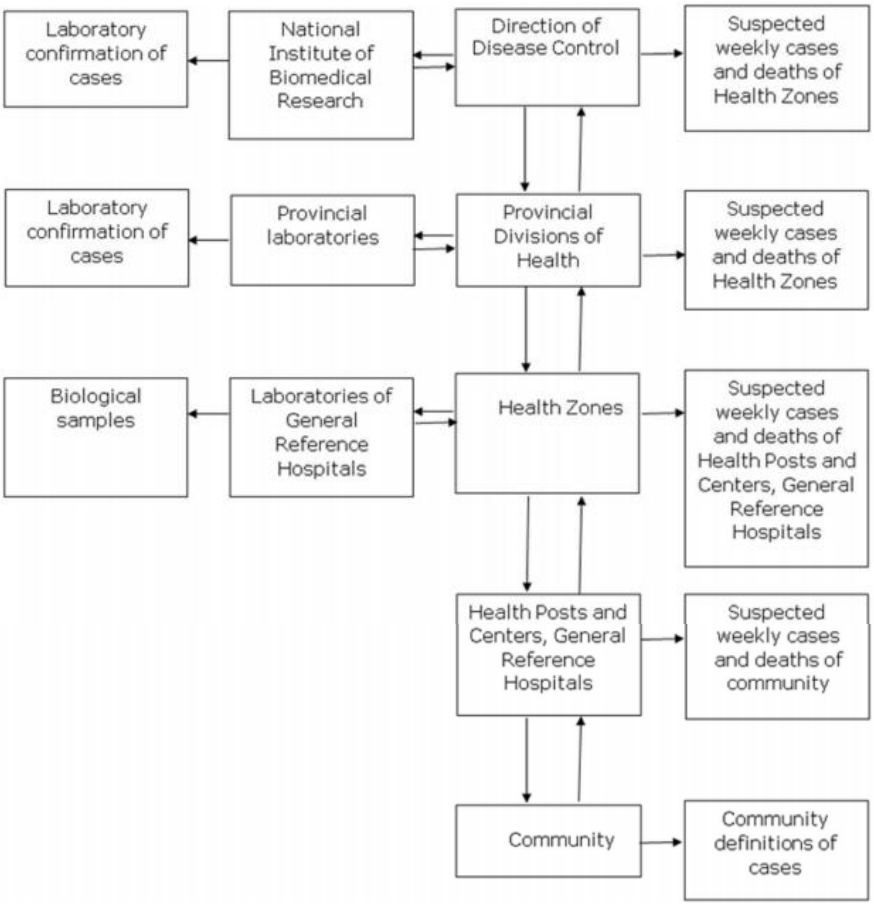


Fig. 2 Flow chart representing the organization of the surveillance system in the DRC

morbidity. No individual clinical data were used to construct the SIA, only bibliographical data. The score was applied to the 15 weekly reported diseases in the DRC, and was constructed according to the following procedures:

1) Literature review focusing on the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity; 2) Identification of the determinants of the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity; 3) Selection of items to be included in the score from the determinants identified in the literature; 4) Construction of the theoretical score; 5) Application of the constructed score to the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC; 6) Classification of the 15 diseases using the constructed score; and 7) Performance of a sensitivity analysis on the constructed score. Steps 1 and 2 were conducted using PRISMA guidelines [26]; the PRISMA checklist of items is summarized in Additional file 1: Appendix 1.

1) Literature review focusing on the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity

Data sources and search strategy

The search was performed in 7 peer-reviewed literature databases: Embase, Medline, Web of Science, Cochrane, Scopus, Cairn.info and Persée, from their inception to December 2016. The keywords in French were: *surveillance épidémiologique, données administratives, informations sanitaires, statistiques sanitaires, morbidité rapportée, morbidité réelle et qualité de données*. The keywords in English were: *epidemiological surveillance, administrative data, health information, health statistics, reported morbidity, real morbidity and data quality*. Queries combining the above keywords were performed using the Boolean search operators "AND" and "OR" to identify the most relevant articles. The full search strategy per database is included in Supporting information in Additional file 2: Appendix 2. Technical guides and reports (DRC Ministry of Health, WHO offices, Epicentre) were also included in our review through manual searches.

Eligibility criteria

The selected articles focused on: 1) the determinants of the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity; and 2) the epidemiological surveillance of infectious diseases in low- and middle-income countries.

Only English- and French-language articles were included in the study.

Study selection

Two independent reviewers screened the articles on the basis of title and abstract. They then selected the articles that matched the eligibility criteria.

2) Identification of the determinants of the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity

Data extraction process and data items

Two independent reviewers used a standardized questionnaire to extract the following bibliographical data in duplicate: name of authors, year of publication, country of study, and determinants of the discrepancies between reported morbidity and actual morbidity. Disagreements between reviewers were solved by consensus.

Synthesis of results

The determinants of the discrepancies (differences) between "reported morbidity" and "actual morbidity" were defined as major factors that can induce distortions between actual morbidity and health information gathered by health care facilities (reported morbidity). These distortions can occur at different stages of patient care. Three main stages can be distinguished: 1) people's perception of illness and health care; 2) diagnosis by health care providers; and 3) data reporting to the national IDSR database. Based on the literature review, 23 classes of determinants were identified (see Table 1). These classes of determinants are presented in Additional file 3: Table S1.

3) Selection of items to be included in the score from the determinants identified in the literature

To construct the Score of IDSR Adequacy (SIA), we selected determinants with the following 4 characteristics: availability, ability to discriminate, sensitivity, and reproducibility. Availability is the ability of the determinant to be collected easily. Ability to discriminate is the ability of the determinant to represent relatively homogeneous sub-groups. Sensitivity is the ability of the values of the determinant to change if the situation changes. Reproducibility is the ability of the values of the determinant not to change if the situation does not change. Of the determinants detailed in Additional file: Table S1, 12 were selected; these 12 determinants are presented in Table 2. In the SIA score, the selected determinants were named items and the classes of determinants were named dimensions according the score terminology.

Table 1 Classes of determinants of discrepancies of reported morbidity to actual morbidity

stages of patient care	Classes of determinants or potential distorting factors	References
Perception of the illness and Health care access	Form and perceived severity of illness	[35–40]
	Etiological concept and type of disease	[38, 40–47]
	Individual characteristics of patients	[38, 43, 48–55]
	Socio-economic characteristics of patients	[38, 43, 54–65]
	Attractiveness factors of places	[66–71]
	Geographical accessibility	[38, 42–44, 61, 72–75]
	Characteristics of the environment	[66, 76–78]
	Urbanization	[79–83]
	Movements of population	[84]
Diagnosis	Presence of an intervention program	[22, 85, 86]
	Functioning of health services: quality of service and framework	[38, 44, 48, 58, 62, 87–90]
	Staff competence	[44, 62, 87, 91]
	Lack of supplementary diagnosis	[44, 92]
	Lack of clinical standardized decision tree for diagnosing	[91, 93, 94]
	Difficulty of differential diagnosis with other diseases	[20, 31–34]
	Spatial distribution of disease	[95–97]
Data reporting	Staff competence	[84]
	Standardization of data collection tools	[84, 98]
	Large volume of work	[31]
	Falsification of data	[31]
	Typing errors	[31, 99]
	Integration of the disease into a national or global strategy	[10, 100]
	Characteristic of the response	[10, 100]

4) Construction of the theoretical score

The response to each SIA item was coded as 0/1, 0/2, or 0/1/2. These different code weights were assigned to the SIA items to account for the relative

Table 2 Score of Integrated Disease Surveillance and Response adequacy (SIA), defined for the present study including: dimensions, items and codes

Dimension	Item	Code [#]
Form & perceived severity of illness*	Incubation period	0 = > 14 days; 1 = 7–14 days; 2 = < 7 days
	Onset of disease	0 = Mild; 2 = Severe with symptoms
	Symptoms in the acute phase	0 = Mild; 2 = Severe
	Contagiousness	0 = Low; 1 = Moderate; 2 = High
	Death rate (%) without Treatment	0 = < 5; 1 = 6–19; 2 = > = 20
Etiological concept & disease type**	Disease Local Name	0 = Without; 1 = Changing according localities; 2 = Shared by localities
Differential diagnosis with other diseases**	Number of epidemics reported each year during the last five years	0 = Less than 2; 1 = 2 to 4; 2 = 5
	PPV***	0 = < 20%; 1 = 20–50%; 2 = > = 50%
Spatial distribution of disease**	Proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%).	0 = less than 20%; 1 = more than 20%
Integration of the disease into a national or global strategy**	Internationally funded research	0 = Without; 1 = With
	National or International eradication programs	0 = Not; 1 = yes
Response Characteristic*	Timely Response	0 = delayed response; 1 = Immediate

PPV = Positive predictive value
[a] # = Value Numbers
[b] * = Criteria intrinsically related to pathology
[c] ** = Criteria changing between countries and over time

influence of people's perception of illness and health care (36). The highest code values (2 or 1 for items coded as 0/1) were attributed to the items that facilitate people's perception of illness and health care, diagnosis by health care providers, and/or data reporting. For each disease, the SIA was the sum of the code values for all weighted items. The theoretical SIA ranged from 0 to 20 points (Table 2). The coding of each SIA item for cholera is shown in Additional file 4: Appendix 3.

5) Application of the constructed score to the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC

The SIA was calculated for the 15 weekly reported diseases (acute flaccid paralysis, acute respiratory infections, bloody diarrhoea, cholera, haemorrhagic fevers, malaria, measles, meningitis, monkeypox, neonatal tetanus, pertussis, plague, rabies, typhoid fever, and yellow fever) [14]. We focused on these diseases because they were the only ones to be monitored by IDSR surveillance in the DRC prior to 2015. The distribution of observed responses to each item (codes) was described. Redundancy of items in each dimension was assessed using the Kappa coefficient.

6) Classification of the 15 diseases using the constructed score

The score was discretized using both the Jenks method and the natural thresholds method. The Jenks method provided the most homogeneous categories using an iterative procedure that allowed for minimizing intra-class variance and for maximizing inter-class variance. It was the most suitable for discretizing the overall score for each disease. The natural thresholds method categorized the 15 diseases taking into account the discontinuities of the series. [27, 28]. It was performed as a comparative method to confirm the robustness of our analysis. These two discretization procedures allowed for assessing the quality of the data produced for each of the 15 weekly reported diseases according to their calculated score.

The Jenks method and the natural thresholds methods were selected because they help to constitute homogenous categories. In our study, they allowed for classifying diseases into 3 categories or types: Types I, II, and III. Type I is composed of diseases with a score greater than or equal to 14, (high score). This score indicates good adequacy of IDSR morbidity data, meaning that the data can be used for epidemiological research or public health purposes. Type II is composed of diseases with a score ranging from 8 to 14 (moderate score). This score indicates fair adequacy of IDSR morbidity data,

meaning that the data can be used after adjustment for epidemiological research or public health purposes. Type III is composed of diseases with a score smaller than 8 (low score). This score indicates low or non-adequacy of IDSR morbidity data, meaning that the data cannot be used for epidemiological research or public health purposes.

7) Performance of a sensitivity analysis on the constructed score

To check the robustness of the score, a sensitivity analysis was performed in two ways: 1) by iteratively removing one item at a time; and 2) by modifying the numerical values of the item codes (values 0, 1, 2 changed to 0, 1, to 0, 2, 4, etc.). Removing one item at a time allowed us to assess the potential major effect of each item on the overall score, and modifying the item code values allowed us to assess the effects of the code weights. After each modification, the score was recalculated, and the newly obtained score was discretized using the Jenks method. For each of the 15 diseases, the new score rankings and categories were compared to the initial score rankings and categories to ensure that no significant variation had occurred.

Characteristics of the selected studies

The protocol search strategy yielded 2254 abstracts. Of these, 853 duplicate records were removed. The 1401 remaining abstracts were screened, and 1101 were excluded due to non-relevance. Of the 300 remaining articles with full texts, 71 matched the inclusion criteria (Fig. 1). The 71 included articles were published between the years 1974 and 2014. Of these, 41 articles focused on infectious diseases and 54 on low- and middle-income countries; 45 were written in English; and 44 were published after the year 2000 (date of initiation of IDSR in Africa). Five IDSR technical guides [11–14] and 30 technical reports ($n = 30$) were also included in our bibliographical research (Fig. 3). These documents provided crucial information on the context and factors favouring the onset of outbreaks, the operational case definitions, the local names of diseases, the types of intervention, the number of epidemics reported each year by DRC region, the biological confirmation of cases, and the modalities of epidemic response.

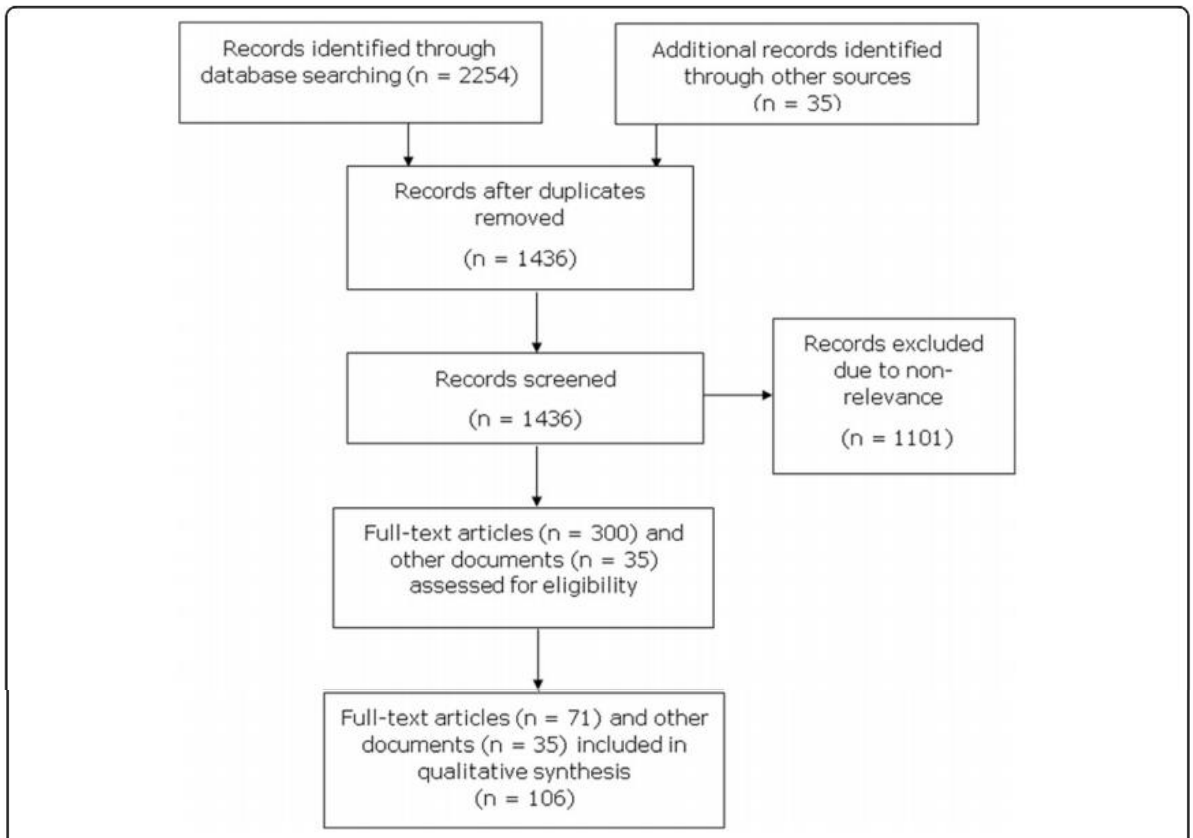


Fig. 3 PRISMA flow diagram of the article selection process

Synthesis of results

Twelve of the identified determinants were selected to be used as SIA items. These 12 items were related to the six dimensions of the SIA (one to 5 items per dimension) (Table 2). Six items are linked to people's perception of illness and health care: incubation period, onset of disease, symptoms in the acute phase, contagiousness, death rate (%) without treatment, and local disease name. Three items are linked to diagnosis: number of epidemics reported each year during the last five years, positive predictive value (PPV), and proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%). The last three items are linked to data reporting: internationally funded research, national or international eradication programs, and timely response.

Results

When the SIA was applied to the 15 weekly reported diseases, SIA values ranged from 4 (rabies) to 19 points (cholera). The mean score was 10.7 points (Table 3). Agreement between items in each dimension ranged from 0.03 to 0.47 (Kappa coefficients). All numerical code values proposed for each item were used at least once.

After discretization, 3 categories of diseases were identified as follows (Fig. 4):

- Type 1: High score (value > = 14) (good adequacy: IDSR morbidity data can be used for epidemiological research or public health purposes); this category included cholera, measles, haemorrhagic fevers and bloody diarrhoea;
- Type 2: Moderate score (value > = 8 and < 14) (fair adequacy: IDSR morbidity data can be used after adjustment for epidemiological research or public health purposes); this category included neonatal tetanus, monkeypox, acute flaccid paralysis pertussis, meningitis, acute respiratory infections and yellow fever;
- Type 3: Low score: (value < 8) (low or non-adequacy: IDSR morbidity data cannot be used for epidemiological research or public health purposes); this category included malaria, typhoid fever and rabies.

Additional analysis

The results of the sensitivity analysis, both by iteratively removing one item at a time and by modifying the item code values, are presented in Tables 4 and 5. Iteratively removing one item at a time did not lead to changes in the score ranking, as the highest-ranking diseases were still cholera and measles (19 and 16, respectively) and the lowest-ranking ones were still yellow fever, malaria,

Table 3 Calculation of the score of IDSR adequacy among 15 weekly reported diseases by the Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) WHO program implemented in the Democratic Republic of Congo

Disease	F&P Severity			ECT			DD		Spatial D	Strategy		Response	Total	%
	IP	OD	SAP	Cont	DRT	DLN	NER	PPV	PAE	IFR	NIEP	TR		
Cholera	2*	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	19	95
Measles	1	0	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	16	80
BD	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	14	70
HF	1	2	2	2	2	1	0	2	0	1	0	1	14	70
NT	2	0	2	0	2	1	0	2	1	1	1	0	12	60
MPX	1	0	2	2	1	1	2	2	0	1	0	0	12	60
AFP	0	0	2	2	1	1	0	1	1	1	1	1	11	55
Pertussis	1	0	2	2	1	1	0	1	1	1	0	0	10	50
Plague	2	0	0	2	2	1	1	1	0	0	0	1	10	50
MNG	2	0	0	2	2	0	1	0	1	1	0	1	10	50
ARI	2	0	0	1	2	1	1	1	1	0	0	0	9	45
YF	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	8	40
Malaria	1	0	0	0	2	1	0	1	1	1	0	0	7	35
TF	1	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	5	25
Rabies	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	4	20

AFP Acute flaccid paralysis, *ARI* Acute respiratory infections, *BD* Bloody diarrhoea, *Cont.*, Contagiousness, *DD* Differential Diagnosis, *DLN* Disease Local Name, *DRT* Death rate (%) without Treatment, *ECT* Etiological concept and type of disease, *F&P* Severity, Form and perceived severity, *HF* Hemorrhagic fevers, *IFR* Internationally funded research, *IP* Incubation period, *MNG* Meningitis, *MPX* Monkeypox, *NER* Number of epidemics reported each year during the last five years, *NIEP* National/International eradication programs, *NT* Neonatal tetanus, *OD* Onset disease, *PAE* Proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%), *PPV* Positive predictive value, Response, Response Characteristic, *SAP* symptoms in the acute phase, Spatial D, Spatial distribution of disease, Strategy, Disease & national or global strategy, Response, Response Characteristic, *TF* Typhoid fever, *TR* Timely Response, *YF* Yellow fever

[a] * All values in the colons refer to the Table 2

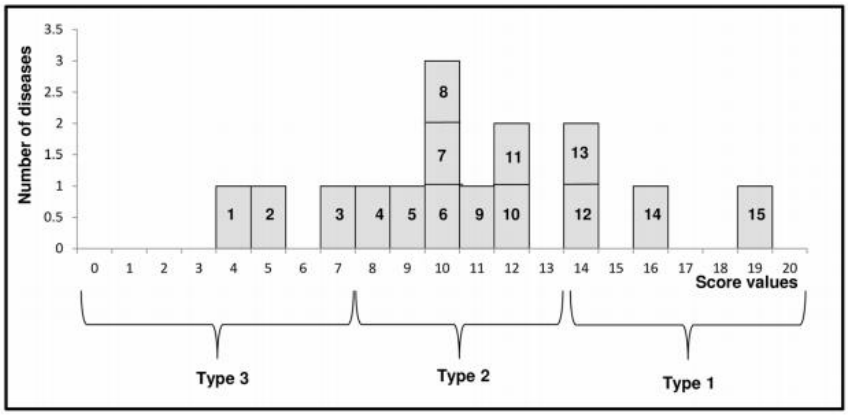


Fig. 4 Classification of the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC (according to the Jenks method), [a]Type 1, high score (value > = 14): hemorrhagic fevers (12); bloody diarrhea (13); measles (14); cholera (15). [b]Type 2, moderate score (value > = 8 and < 14): yellow fever (4); acute respiratory infections (5); meningitis (6); plague (8); pertussis (8); acute flaccid paralysis (9); monkeypox (10); neonatal tetanus (11). [c]Type 3, low score (value < 8): rabies (1); typhoid fever (2); malaria (3).[d] Discretization using the natural thresholds method yielded almost the same classification, except in the case of malaria, which was classified as Type 2 instead of Type 3

Table 4 Sensitivity analysis of score of IDSR adequacy by removing iteratively one item at a time of calculated codes of the 15 weekly reported diseases by the IDSR in DRC

Ty.	Disease	Score	Removed item **											
			IP	OD	SAP	Cont	DRT	DLN	NER	PPV	PAE	IFR	NIEP	TR
I	Cholera	19*	17	17	17	17	17	17	17	18	18	18	18	18
	Measles	16	15	16	14	14	14	14	14	15	15	15	15	15
	BD	14	**13#**	**12#**	**12#**	13	13	13	14	13	14	13	14	13
	HF	14	**12#**	**12#**	**12#**	12	12	13	13	**12#**	13	13	14	13
II	NT	12	11	12	10	12	11	11	12	10	12	11	12	12
	MPX	12	**10^**	12	10	10	10	11	**10^**	10	11	11	11	12
	AFP	11	**11^**	11	**9^**	9	10	10	**11^**	10	10	10	10	10
	Pertussis	10	9	10	**10^**	8	9	10	10	10	10	10	10	10
	Plague	10	**8#**	10	**10^**	8	8	9	9	9	9	9	10	9
	MNG	10	**8#**	10	**8^**	8	8	9	9	9	9	9	10	9
	ARI	9	**7#**	9	**9^**	8	7	8	8	8	8	9	9	9
	YF	8	**6#**	**8#**	**6^**	**6^**	**6#**	8	8	8	8	8	8	8
III	Malaria	7	6	7	**7^**	**7^**	5	6	7	6	6	6	7	**7#**
	TF	5	4	5	5	4	3	5	5	5	4	5	5	5
	Rabies	4	4	4	4	4	2	3	4	4	3	4	4	4

AFP Acute flaccid paralysis, ARI Acute respiratory infections, BD Bloody diarrhoea, Cont. Contagiousness, DLN Disease Local Name, DRT Death rate (%) without Treatment, HF Hemorrhagic fevers, IFR internationally funded research, IP Incubation period, MNG Meningitis, MPX Monkeypox, NER Number of epidemics reported each year during the last five years, NIEP National/International eradication programs, NT Neonatal tetanus, OD Onset disease, PAE Proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%), PPV Positive predictive value, SAP symptoms in the acute phase, Response Response Characteristic, TF Typhoid fever, TR Timely Response, YF Yellow fever

[a] * All values in the colons refer to the Table 3

[b] ** see Table 2

[c] Type I: SIA > = 14; Type II: SIA = 8–13; Type III: SIA < 8

[d] ^, Number in bold denote SIA value that changes the rank of the disease in the same type

[e] #, Number in bold denote SIA value that changes the type of disease

Table 5 Sensitivity analysis of score of IDSR adequacy by modifying the numerical values of the item calculated codes of the 15 weekly reported diseases by the IDSR in DRC

Ty.	Disease	Score	Modifying the numerical values of the item codes **				
			CC1	CC2	CC3	CC4	CC5
I	Cholera	19*	17	23	27	12	32
	Measles	16	15	20	24	11	29
	BD	14	**12#**	**17#**	**20#**	**9^**	**22#**
	HF	14	**12#**	**16#**	**18#**	**11^**	**22#**
II	NT	12	11	15	**20^**	8	21
	MPX	12	11	**13^**	18	8	21
	AFP	11	10	15	14	**9^**	19
	Pertussis	10	10	13	**18^**	8	**20^**
	Plague	10	10	12	**17^**	7	**20^**
	MNG	10	9	11	14	7	17
	ARI	9	9	**10#**	**16^**	7	**18^**
	YF	8	**7#**	**8#**	**13#**	**4#**	**13#**
III	Malaria	7	7	**9^**	11	**6^**	**14^**
	TF	5	5	6	9	4	10
	Rabies	4	4	5	7	3	8

AFP Acute flaccid paralysis, ARI Acute respiratory infections, BD Bloody diarrhoea, Cont. Contagiousness, DLN Disease Local Name, DRT Death rate (%) without Treatment, HF Hemorrhagic fevers, IFR internationally funded research, IP Incubation period, MNG Meningitis, MPX Monkeypox, NER Number of epidemics reported each year during the last five years, NIEP National/International eradication programs, NT Neonatal tetanus, OD Onset disease, PAE Proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%), PPV Positive predictive value, SAP symptoms in the acute phase, Response Response Characteristic, TF Typhoid fever, TR Timely Response, YF Yellow fever

[a] * All values in the colons refer to the Table 3

[b] ** see Table 2

[c] Type I: SIA > = 14; Type II: SIA = 8–13; Type III: SIA < 8

[d] ^, Number in bold denote SIA value that changes the rank of the disease in the same type

[e] #, Number in bold denote SIA value that changes the type of disease

typhoid fever, and rabies (8, 7, 5, and 4, respectively). Modifying the item code values led to minor changes in the score ranking of the other pathologies (differences of no more than one or 2 ranks). However, the same 3 categories resulted from discretization. Minor changes were observed when the following items were iteratively removed: "incubation period," "onset of disease," and "symptoms in the acute phase." No changes were observed when the other items were removed, and the distribution of the diseases into the 3 categories was only slightly modified.

Discussion

The application of the SIA to the 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC yielded 3 categories or types: high score or good adequacy (value > = 14; usable data), moderate score or fair adequacy (value > = 8 and < 14; usable data after adjustment), and low score or low or non-adequacy (value < 8; non-usable data).

Overall, our examination of studies from a wide range of disciplines, as well as of IDSR technical guides and reports of outbreak investigations, gave a strong foundation to this study. The SIA is the outcome of sound interdisciplinary work, combining the expertise of specialists in the fields of integrative health geography, public health, epidemiology, infectious diseases, and medical anthropology. It also draws on 20 years of experience and feedback from field practitioners responsible for care structures in rural areas of the DRC.

The SIA was constructed using a pragmatic and robust assessment method. The agreement between items varied from low to moderate, indicating a low redundancy of items in each dimension. All the code values assigned to SIA items were used at least once. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the score: neither the score ranking nor the classification of the different diseases were modified when iteratively removing one item at a time, or when modifying the item code values. However, for some Type-2 diseases, the score ranking was slightly modified, even as the classification remained unchanged.

According to the PRISMA checklist, there should be no bias within or across studies included in systematic reviews. Our systematic review was not concerned by this requirement because no meta-analysis was included. Only qualitative studies were screened for determinants that can induce discrepancies between reported morbidity and actual morbidity.

Other methods have been proposed to study the adequacy of reported morbidity in reflecting actual morbidity. However, these methods focused on a single disease or on a limited number of diseases [19, 20, 23]. To our knowledge, the SIA is the first method that can apply to all 15 weekly reported diseases monitored by IDSR surveillance in the DRC. As such, it allows for the extensive assessment of the quality of data collected on a wide range of diseases, including neglected diseases that are not integrated into major global strategies (like pertussis or plague).

Our study found coherence in the value of the score obtained for each of the diseases. The SIA confirms the low quality of data produced on diseases (such as malaria) monitored using syndromic surveillance [22, 29]. Moreover, it allows for analysing data on certain pathologies (neonatal tetanus, acute respiratory infections, and rabies) that are less frequently investigated. Unlike previous attempts at assessing data quality (usually data on a single health problem or disease) with tools using binary variables (presence/absence, positive/negative, or yes/no) [20], the SIA can quantify the adequacy of data in reflecting the actual morbidity of each monitored disease. It is therefore one of the only tools available to pragmatically assess the quality of IDSR morbidity data. This can be of great relevance to the various users and actors involved in the implementation of surveillance and response strategies like the IDSR.

Nevertheless, this study has limitations that must be acknowledged. Our literature review may have missed some relevant determinants that could have been included in the score. However, only currently available and accessible information in the DRC were used to construct the SIA. It is therefore unlikely that an additional determinant would have affected the consistency and validity of the score.

Another limitation of our study is that the SIA was applied to weekly reported diseases that are monitored using the syndromic approach. The code values of 3 items (number of epidemics reported each year during the last 5 years; PPV; and proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases) would likely change if the data on these diseases concerned biologically confirmed cases. It is therefore also likely that the score ranking of the different diseases would change if the SIA were applied to diseases not monitored using the syndromic approach.

In our study, cholera had the highest score among all Type-1 diseases. The good adequacy of IDSR cholera data in reflecting actual cholera morbidity has already been demonstrated in a study by Bompangue et al. This study examined the spatial and temporal dynamic of cholera outbreaks using IDSR morbidity data: it identified lacustrine sanctuary areas as the site of emergence of all cholera outbreaks in the DRC [16, 17]. These findings have led to significant advances in the understanding of the mechanisms involved in the spread and recurrence of cholera outbreaks. They have also prompted the DRC Ministry of Health to adjust the national strategy for cholera control by targeting cholera sanctuary areas [18]. The success of this adjusted strategy may be seen as a retroactive validation of the quality of IDSR data on this disease. This is in line with our findings, whereby IDSR data on cholera have a high level of adequacy in reflecting actual cholera morbidity, as calculated using the SIA.

Similarly, the SIA classification of measles as a Type-1 disease corroborates the findings of a study by Fasin et al. [20]. Of the five diseases or health conditions analysed in this study (chickenpox, hepatoma, anaemia, malnutrition and measles), only data on measles morbidity had a good level of adequacy in reflecting actual measles morbidity. This pathology was also the only one to show both satisfactory relevance and quality [20]. These findings are unsurprising because in low and middle-income countries, where measles prevalence remains high, health workers are well-equipped to recognize and produce a clinical diagnosis of the disease and diagnosis is oriented in the absence of prior vaccination [30].

Adjusted data on monkeypox, a Type-2 disease as per the SIA, have been used in a study conducted in the DRC by Hoff et al. This study using IDSR morbidity data on monkeypox proposed two adjustment methods: a comparison of monkey pox with two control diseases (acute flaccid paralysis and neonatal tetanus), and a scenario tree model to estimate the proportion of potentially lost cases in the DRC health system [23].

Our study indicates that IDSR morbidity data on yellow fever, malaria, typhoid fever, and rabies (Type-3 diseases) should not be used for epidemiological research or public health purposes, due to their low level of adequacy in reflecting actual morbidity. Until 2014, the clinical and presumptive diagnosis of malaria based solely on fever likely induced many false positives. Several infectious diseases can cause fever, which may explain the large gap between supposed and actual cases of malaria [22, 29, 31]. The same applies to yellow fever and typhoid fever, which can be confused with several other pathologies when they are syndromically diagnosed. One of the main reasons for the misdiagnosis of rabies, and for the limited use of data on the disease, may be its long incubation period. It is indeed difficult for health workers to link a dog bite that occurred 1 to 3 months earlier to recent symptoms. The clinical diagnosis of rabies can also be difficult if the specific signs of hydrophobia or aerophobia are not present [32, 33]. Lastly, bat-acquired cases of rabies may be

missed because health care providers fail to inquire into the history of bat bites [34].

Conclusion

Our study found that the quality of IDSR morbidity data is highly variable from one disease to another. If confirmed, these findings could prompt a revision of the IDSR strategy as it is applied in low- and middle-income countries. The different algorithms of disease surveillance could be reconsidered and improved, especially those that rely on a syndromic approach. Lastly, the SIA could be applied: 1) to monthly reported diseases; and 2) to weekly reported diseases in other low- and middle-income countries that are not monitored using a syndromic approach.

Additional file

Additional file 1: Appendix 1. PRISMA 2009 Checklist. A checklist includes 27 items deemed essential for transparent reporting of a systematic review. (DOCX 32 kb). (DOCX 31 kb)

Additional file 2: Appendix 2. . Database search strategies. Description of data: Appendix 2 includes the search terms for the epidemiological surveillance, administrative data, health information, health statistics, reported morbidity, real morbidity and data quality. (DOCX 35 kb)

Additional file 3: **Table S1**. Classes and determinants of discrepancies of reported morbidity to actual morbidity. A table includes all determinants of discrepancies or differences of reported morbidity to actual morbidity identified during literature review and their belonging classes. (DOCX 25 kb)

Additional file 4: Appendix 3. Illustration of coding of each SIA item of cholera. Appendix 3 shows the assignment of code values of each item and the calculation the score for cholera.(DOCX 20 kb)

Abbreviations

AFP: Acute flaccid paralysis; ARI: Acute respiratory infections; BD: Bloody diarrhoea; Cont.: Contagiousness; DD: Differential Diagnosis; DLN: Disease Local Name; DRC: Democratic Republic of Congo; DRT: Death rate (%) without Treatment; ECT: Etiological concept and type of disease; F&P Severity: Form and perceived severity; GDDC: General Direction of Disease Control; HF: Hemorrhagic fevers; IDSR: Integrated Disease Surveillance and Response; IFR: internationally funded research; IP: Incubation period; MNG: Meningitis; MPX: Monkeypox; NER: Number of epidemics reported each year during the last five years; NIEP: National/International eradication programs; NT: Neonatal tetanus; OD: Onset disease; PAE: Proportion of health zones affected by epidemics of each of the 15 diseases (%); PPV: Positive predictive value; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; Response: Response Characteristic; SAP: Symptoms in the acute phase; SIA: Score of IDSR Adequacy; Spatial D: Spatial distribution of disease; TF: Typhoid fever; TR: Timely Response; WHO AFRO: WHO Regional Office for Africa; WHO: World Health Organization; YF: Yellow fever

Acknowledgments

We thank all the members of the Research and Training Unit on the Ecology and Control of Infectious Diseases of the University of Kinshasa and all the members of the Clinical Methodology Center of CHU Besançon in France for helping to the drafting of this article.

Funding

The project was funded by the PICS CNRS France 2015 with number System: 263320.

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are included within the article and its additional files.

Authors' contributions

BM, DB, PH and FM contributed to the conception and design of the study. BM acquired the data. BM, JPG, GS and JJM analyzed and interpreted the data. BM, DB, PH and FM drafted the manuscript and all authors revised it for important intellectual content. All authors reviewed and edited multiple drafts and approved the final manuscript for publication.

Ethics approval and consent to participate

This research was not considered human subjects research. Therefore, consultation of an ethics committee and consent to participate is not required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

[1]Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo. [2]Laboratoire Chrono-Environnement, UMR 6249 CNRS, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France. [3]UMR 912 SESSTIM, INSERM, IRD, U2, Université d'Aix-Marseille, Strasbourg, France. [4]Department of Microbiology and Immunology, Division of Biomedical Graduate Research Organization, Georgetown University School of Medicine, 4000 Reservoir Road, Washington, D.C., NW 20057, USA. [5]Université Paris Ouest Nanterre, Paris, France. [6]Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, Democratic Republic of Congo. [7]Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, uMETh, Besançon, France.

Received: 20 December 2018 Accepted: 8 May 2019
Published online: 22 May 2019

References

1. Bhutta ZA, Johannes S, Zohra SL, Rehana AS, Jai KD. Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. Infectious Diseases of Poverty. 2014;3(1):21.
2. World Health organization: Regional Office for Africa. Atlas of African Health Statistics 2016. Health situation analysis of the African Region, 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/206547. (Last Accessed on 10 Dec 2016).
3. Haidong W, Naghavi M, Allen C et al. Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016; 388(10053):1459–1544.
4. World Health organization: Regional Office for Africa. The health of the people: what works? – The African Regional Health Report, 2014;6–14. Available from: https://www.who.int/bulletin/africanhealth/en/. (Last Accessed on 5 Dec 2016). ISBN: 978 929 023 261 2.
5. Goma Epidemiology Group. Public health impact of Rwandan refugee crisis: what happened in Goma, Zaire, in July, 1994? Lancet. 1995; 345(8946):339–44.
6. Okwo-Bele JM, Lobanov A, Biellik RJ, et al. Overview of poliomyelitis in the African region and current regional plan of action. J Infect Dis. 1997; 175(Supplement 1):S10–5.
7. Lambert ML, Doussantousse S, Onadikondo L, Warnet J. Poliomyelitis outbreak in Zaire. Lancet. 1995;346(8973):504–5 ISSN 0140-6736.
8. Hutin YJF, Williams RJ, Malfait P, et al. Outbreak of human Monkeypox, Democratic Republic of the Congo, 1996-1997. Emerg Infect Dis. 2001;7(3): 434–8.
9. World health organization: regional Office for Africa: resolution AFR/RC 48/R2 of 2 1998.

10. Organisation Mondiale de la Santé : Office Régional d'Afrique. Guide Technique pour la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte dans la Région Africaine, Juillet 2001.
11. Organisation Mondiale de la Santé et CDC. Guide Technique pour la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte dans la Région Africaine, 2010.
12. World Health organization. Protocol for evaluation of National Surveillance and response systems concerning communicable diseases, 2002.
13. Guide de la surveillance intégrée des maladies à potentiel épidémique en RD Congo. Février 2003, Ministère de la Santé, pp 13–18.
14. Guide de la surveillance intégrée des maladies à potentiel épidémique en RD Congo. Juin 2012, Ministère de la Santé, pp 17–21.
15. Thacker SB, Stroup DB. Future directions of comprehensive public health surveillance and health information system in United States. Am J Epidemiol. 1994;140(5):383–97.
16. Bompangue D, Giraudoux P, Piarroux M, et al. Cholera epidemics, war and disasters around Goma and Lake Kivu: an eight-year survey. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3(5):e436.
17. Bompangue D, Giraudoux P, Plisnier PD, et al. Dynamics of cholera outbreaks in Great Lakes region of Africa, 1978–2008. Emerg Infect Dis. 2011;17:e11.
18. Muyembe JJ, Bompangue D, Mutombo G, et al. Elimination of cholera in the Democratic Republic of the Congo: the new National Policy. J Infect Dis. 2013;208(S1):S86–91.
19. Carine Fenech. Comment analyser les statistiques du système de soins dans les Pays en voie de développement ? In: Espace, populations, sociétés, la géographie de la santé en question. 1995; 1:143–147.
20. Fassin D, Cantrelle P, Ferry B. Utilisation des statistiques sanitaires dans les structures périphériques des pays en développement. Bull Soc Path Ex. 1991;84:368–74.
21. Dauphinot V, Naudin F, Gueguen R, Perronnin M, Sermet C. Variation between declared morbidity and diagnosed morbidity. The example of obesity, arterial hypertension and hypercholesterolemy. Issues in Health Economics. 2006;114:1–8.
22. Rowe AK, Kachur SP, Yoon SS, Lynch M, Slutsker L, Steketee RW. Caution is required when using health facility-based data to evaluate the health impact of malaria control efforts in Africa. Malar J. 2009;8:209. https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-209.
23. Hoff Nicole Amanda. Utilization assessment of infectious disease surveillance data to enhance methods for better understanding disease occurrence, trends and gaps in disease reporting in a resource limited setting: Monkeypox in the Democratic Republic of Congo, PhD thesis in epidemiology, directed by Anne W. Rimoin, Los Angeles, University of California pp 104, 2014.
24. Banque Mondiale (2016) Données par pays. Disponible sur : https://donnees.banquemondiale.org/pays [consulté le 10 mai 2017].
25. Ministère de la Santé Publique de la République Démocratique du Congo (RDC). Plan national de développement sanitaire 2016–2020 : vers la couverture sanitaire universelle (PNDS 2016-2020). In: Direction i, (editors), Kinshasa: Ministère de la Santé Publique, mars 2016.
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
27. Béguin M et Pumain D. La représentation des données géographiques: statistique et cartographie. Paris: Armand Colin, vol. 192; 1994.
28. Rican S. La cartographie des données épidémiologiques. Les principales méthodes de discrétisation et leur importance dans la représentation cartographique. Cahiers Santé. 1998;8:461–70.
29. Wongsrichanalai C, Mazie JB. Muth ., Sutamihardja a, and Wernsdorfer WH. A review of malaria diagnostic tools: microscopy and rapid diagnostic test (RDT). Am J Trop Med Hyg. 2007;77(6):119–27.
30. Organisation Mondiale de la Santé. Rougeole, 2019. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/measles (Consulté le 13 mai 2019).
31. Chilundo B, Sundby J, Aanestad M. Analysing the quality of routine malaria data in Mozambique. Malar J. 2004;3:3. https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-3.
32. Petersen BW, Rupprecht CE. In: Tkachev S, editor. Non-Flavivirus Encephalitis Human rabies epidemiology and diagnosis. Rijeka, Croatia: InTech; 2011. p. 247–78.
33. Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. Curr Infect Dis Rep. 2012;14:408–22. https://doi.org/10.1007/s11908-012-0268-2.
34. Udow SJ, Marrie RA, Jackson AC. Clinical features of dog and bat-acquired rabies in humans. Clin Infect Dis. 2013;57:689–96. https://doi.org/10.1093/cid/cit372.
35. Shuval JT. The contribution of pyschological and social phenomena to an understanding of the aetiology of disease and illness. Sot. Sci. Med. 1981; 15A: 337–342.
36. Kroeger A. Southamerican Indians between traditional and modern health services in rural Ecuador. Bull Pan Am Health Org. 1982;16:242–54.
37. Kim YK, Sich D, Park TK, Kang DH. Naeng: a Korean folk illness, its ethnography and its epidemiology. Yonsei Med J. 1980;21(2):147–55.
38. Kroeger A. Anthropological and socio-medical health care research in developing countries. Soc Sci Med. 1983;7(3):147–61.
39. Diesfeld HJ, Kuniffo HV, Alihonou E et al. Les soins de santé primaires en république populaire du Bénin. Résultats du projet Bénino-Allemand de Recherche Opérationnelle dans le domaine de la Santé aux Districts ruraux de Banté et de Tori Bossito ; rapport final. Univ. Nationale du Bénin, Fac. des Sciences de la Santé, Dép. de Santé Communautaire, 1988.
40. Houéto D, D'Hoore W, Ouendo EM, Hounsa et Deccache A. Fièvre chez l'enfant en zone d'endémie palustre au bénin : analyse qualitative des facteurs associés au recours aux soins. SFSP | Santé Publique. 2007;19: 363 à 372.
41. Young JC. A model of illness treatment decisions in a Tarascan town. Am Ethnol. 1980;7:106–31. https://doi.org/10.1525/ae.1980.7.1.02a00070.
42. Becker MH, Mainman LA. Models of health-related behavior. In: Handbook of health, health care, and the health professions (ed. D. Mechanic). New York: The Free Press; 1983.
43. Massé R. Culture et santé publique. Les contributions de l'anthropologie à la prévention et à la promotion de la santé. Montréal-Paris : Gaëtan Morin 1995 ; pp 449.
44. Penchansky R, Thomas JW. The concept of access. Definition and relationship to consumer satisfaction. Med Care. 1981;19(2):127–40.
45. Manzambi JK, Tellier V, Bertrand F, Albert A, Reginster JY, Balen H. Les déterminants du comportement de recours au centre de santé en milieu urbain africain : résultats d'une enquête de ménage menée à Kinshasa, Congo. Trop Med Int Health. 2000;5(8):563–70.
46. Baxerres C, Le Hesran JY. Recours aux soins en cas de fièvre chez l'enfant en pays Sereer au Sénégal entre contrainte économique et perception des maladies. Sciences sociales et santé. 2004;22(4):5–23.
47. Wolffers I. Illness behaviour in Sri Lanka: results of a survey in two Sinhalese communities. Soc Sci Med. 1988;27(5):545–52.
48. Aday LA, Andersen RM. A framework for the study of access to medical care. Health Serv Res. 1974;9:208–20.
49. Lise O. Gender-health-development. In gender and development. A practical guide. Lise Ostergaard. 1992;7:110–64.
50. Brydon Lynne and Chant Sylvia H. Women in the Third World. Gender Issues in Rural and Urban Areas. 1st ed. New Jersey: Rutgers University Press, New Brunswick; 1989.
51. World Health Organization. Women and health. Better health and welfare systems: women's perspectives, vol. 74. Japan: WHO Kobe Centre International Meeting; 2000.
52. Geissler PW, Harris SA, Prince RJ, et al. Medicinal plants used by Luo mothers and children in Bondo district, Kenya. J Ethnopharmacol. 2002;83(1–2):39–54.
53. Geissler PW, Meinert L, Prince RJ, et al. Self-treatment by Kenyan and Ugandan schoolchildren and the need for school-based education. Health Policy Plan. 2001;16(4):362–71.
54. Haddad S, Nougtara A, Ridde V. Les inégalités d'accès aux services de santé et leurs déterminants au Burkina Faso. Santé, Société et Solidarité. 2004;3(2): 199–210.
55. Ustrup M, Ngira B, Stockman LJ, et al. Potential barriers to healthcare in Malawi for under-five children with cough and fever: a national household survey. J Health Popul Nutr Malar. 2014;32:68–78.
56. Chandra R, Saxena SC, Baue SL, Srivastawa VK, Srivastawa BC. Utilization of services of community health workers by the rural population. Itidicrn J med Rex. 1980;71:975–84.
57. Abasiekong EM. Familism and hospital admission in rural Nigeria-a case study. Sot. Sci. Med. 1981:45–50.
58. Fourn L. Sakou G et Zohoun TH. Utilisation des services de santé par les mères des enfants fébriles au sud du Bénin. Santé publique. 2001;13(2):161–8.
59. Audibert M, Mathonnat J, Henry MC. Social and health determinants of the technical efficiency of cotton farmers in northern Côte d'Ivoire. Soc Sci Med. 2003;56:1705–17.

60. Geneau R, Lewallen S, Bronsard A and Courtrighf P. The social and family dynamics behind the uptake of cataract surgery: findings from Kilimanjaro region, Tanzania» British Journal of Ophthalmology 2005; 89: 1399–1402.
61. Coulibaly I, Keita B, Kuepie M. Les déterminants du recours thérapeutique au Mali: entre facteurs socioculturels, économiques et d'accessibilité géographique. In: Démographie et Cultures. Actes du colloque de Québec. Association Internationale des Démographes de Langue Française; 2008. p. 223–40.
62. Sanni Yaya, Ileka-Priouzeau Samuel. Accès et équité dans les systèmes de soins de santé en Afrique». In Sanni Yaya (eds). Les maux et les choses de la santé. Acteurs, pratiques et systèmes de santé dans le tiers-monde. Québec: Presses de l'Université Laval. 2010; 2: 65–88.
63. Eshetu EB, Woldesenbet SA. Are there particular social determinants of health for the world's poorest countries? Afr Health Sci. 2011;11(1):108–15.
64. Sauerborn R, Ibrango I, Nougtara A, et al. The economic costs of illness for rural households in Burkina Faso. Trop Med Parasitol. 1995;46(1):54–60.
65. Sauerborn R, Nougtara A, Hien M, Diesfeld HJ. Seasonal variations of household costs of illness in Burkina Faso. Soc Sci Med. 1996;43:281–90.
66. Paka E, Hervouët JP. Contribution aux études sur le système de soins modernes en République du Congo : approche géographique. Cahiers Santé. 1998;8:454–60.
67. Daniel G. Le district sanitaire urbain en Afrique subsaharienne. Enjeux, pratiques et politiques. In Karthala – UCL. 2004;448.
68. Maud Harang Cisse. La carte sanitaire à l'épreuve des pratiques sanitaires des citadins : analyse des aires d'attraction des structures de soins à Ouagadougou (Burkina Faso) Territoire en mouvement. [En ligne], 4 | 2007, consulté le 01 novembre 2016. URL: http://journals.openedition.org/tem/874.
69. Labosse L. Attractivité des territoires : 14 types de zones d'emploi. In: La France et ses régions. Insee Références; 2010. p. 40–51.
70. Talandier M, Jousseaume V. Les équipements du quotidien en France : un facteur d'attractivité résidentielle et de développement pour les territoires ? Norois Environnement, aménagement, société. 2013;226:7–23.
71. Meunier A. L'Etat et l'offre de soins au Burkina Faso. Espace, populations, sociétés. 2000;18(1):33–41.
72. Buschkens WFL, Slikkeveer LJ. Illness behavior of the eastern Oromo in Hararghe. Recommendations for rural health planning in Ethiopia: Institute of Cultural and Social Studies. University of Leiden; 1980.
73. Heggenhougen HK. The utilization of traditional medicine. A Malaysian example Sot Sci Med. 1980;14B:39–44.
74. Sh A. Physical access and utilization of health services in rural Guatemala. Sot Sci Med. 1981;15D:515–24.
75. Fafa Rebouha. Concentration des services de santé, contraintes de mobilité et difficultés d'accès aux soins dans la métropole d'Oran. Territoire en mouvement Revue de géographie et aménagement. [En ligne], 4 | 2007, mis en ligne le 15 décembre 2012, consulté le 13 décembre 2016. URL: http://journals.openedition.org/tem/852.
76. Gérard S. La santé dans la ville. Géographie d'un petit espace dense : Pikine (Sénégal), vol. 350. Paris: Karthala et ORSTOM; 1998.
77. Chapelon L. Politiques de transport et accessibilité : contribution à la conception de réseaux et de services de transport, Habilitation à Diriger les Recherches, Université Paul Valéry–Montpellier 3. 2006 ; 268.
78. Donnat M. Le recours aux soins de santé primaire. L'usage spécifique des lieux, en milieu pastoral au Tchad Inf Géographique. 2009;73:48. https://doi.org/10.3917/lig.734.0048.
79. Salem Gérard , Jeannée Emile. Urbanisation et santé dans le Tiers Monde : transition épidémiologique, changement social et soins de santé primaires. Paris : ORSTOM 1989; 549.
80. Defossez AC, Didier F, Henri G. Espace urbain et santé publique : l'histoire sociale et politique du système de soins à Quito, entre carte et récit. Bulletin de l'Institut Français d. Etudes Andines. 1991;20(1):115–39 ISSN 0303-7495.
81. Fournet F et Salem G. La santé dans les villes africaines, d'idées reçues à la définition d'une urgence de santé publique. Med Trop. 2004;64:567–8.
82. Charreire H, Combier E. Équité socio-spatiale d'accès aux soins périnatals en milieu urbain : utilisation des techniques géographiques pour la planification sanitaire. Espace populations sociétés. Espace populations sociétés. 2006;2(3):313–27.
83. Cadot E et Harang M. Offre de soins et expansion urbaine, conséquences pour l'accès aux soins : l'exemple de Ouagadougou (Burkina Faso) ». Espace populations sociétés. [En ligne], 2006/2-3 | 2006, mis en ligne le 31 juillet 2009, consulté le 10 octobre 2016. URL : /index1739.html.
84. Mapatano MA, Piripiri L. Quelques erreurs courantes d'analyse d'un système d'information sanitaire (RD Congo). Santé publique. 2005;17(4):551–8.
85. Arita I, Jezek Z, Khodakevich L, Ruti K. Human Monkeypox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forests of Africa. Am J Trop Med Hyg. 1985;34:781–9.
86. O'Leary MJ. Méthode de surveillance active de certaines maladies transmissibles. Pacific Health Dialog. 2000;7(2).
87. Khan AA, Bharadjwaj SM. Access to health care: a conceptual framework and its relevance to health care planning. Evaluation and the Health Professions. 1994;17:60–76.
88. Murray M, Berwick DM. Advanced access. Reducing waiting and delays in primary care. J Am Med Assoc (JAMA). 2003;289(8):1035–40.
89. Bower P, Roland Campbell MJ, Mead N. Setting standards based on patients' views on access and continuity: secondary analysis of data from the general practice assessment survey. Br Med J. 2003;326(7383):258–62.
90. Barlet M, Coldefy M, Collin C and Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité potentielle localisée (APL) : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes. Questions d'économie de la Santé. 2012; 174.
91. Berner ES, Graber ML. Overconfidence as a cause of diagnostic error in medicine. Am J Med. 2008;121:S2–S23. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.001.
92. Fournier P et Haddad S. Dimension de la qualité des services de santé en Afrique au Sud du Sahara, in Brunet-Jailly,J (ed), Innover dans les systèmes de santé: Expérience d'Afrique de l'Ouest. Paris, Karthalapp. 1997; 275–278,435.
93. Gerald LB, Tang S, Bruce F, et al. A decision tree for tuberculosis contact investigation. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1122–7. https://doi.org/10.1164/rccm.200202-124OC.
94. Tanner L, Schreiber M, Low JGH, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2(3):e196.
95. Meek JI, Roberts CL, Smith EV Jr, Cartter ML. Underreporting of Lyme disease by Connecticut physicians, 1992. J Public Health Manag Pract. 1996; 2:61–5.
96. Rose CD, Fawcett PT, Gibney KM, Doughty RA. The Overdiagnosis of Lyme disease in children residing in an endemic area. Clin Pediatr (Phila). 1994;33:663–8. https://doi.org/10.1177/000992289403301105.
97. Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Dennis DT. Surveillance for Lyme disease - United States, 1992–1998. Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ. 2000;49:1–11.
98. Haley VB, Van Antwerpen C, Tserenpuntsag B, et al. Use of administrative data in efficient auditing of hospital-acquired surgical site infections, New York state 2009–2010. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:565–71. https://doi.org/10.1086/665710.
99. Jima D, Wondabeku M, Alemu A, et al. Analysis of malaria surveillance data in Ethiopia: what can be learned from the integrated disease surveillance and response system? Malar J. 2012;11:330. https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-330.
100. World Health organization: Recommended strategies for communicable diseases: prevention and control, 2002.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

CHAPITRE 4 : Article 2

IDENTIFICATION DES HETEROGENEITES SPATIALES ET DES ZONES SPECIFIQUES TOUCHEES PAR LE MONKEYPOX EN RDC

1. Résumé de l'article 2

Après avoir établi le niveau d'adéquation des données de morbidité rapportée du MPX générée par la SIMR et la morbidité réelle dans le chapitre précédent, celui-ci avait comme objectif d'identifier les espaces et les périodes à risque de la distribution de cette maladie en RDC. Selon les estimations de l'OMS, ce pays rapporte près de 85 % de tous les cas humains connus. Bien que considérée comme une maladie virale hémorragique émergente, le MPX reste une maladie peu étudiée et la distribution spatiale et temporelle demeurent mal connues.

L'étude a utilisé les données hebdomadaires des cas suspects de MPX à l'échelle ZS (n = 515 unités) sur une période de seize ans (2000-2015) en RDC. Les statistiques de balayage rétrospectif, basées sur un modèle de Poison, ont été réalisées pour identifier les clusters spatiaux, temporels et spatio-temporels, en utilisant le logiciel SaTScan®.

Les résultats trouvés ont mis en évidence la détection des agrégats spatiaux dans les districts de Sankuru et Tshuapa et dans certains districts environnants dans lesquels sont concentrés près de 70 % des cas rapportés. Il a été également observé une tendance à la hausse des cas au fil des années aussi bien dans les ZS avec ou sans surveillance active. Au niveau de la RDC, il a été remarqué que les agrégats temporels survenaient aux alentours de juillet à septembre pour les périodes de 2000 à 2002 (sans surveillance active) et 2003-2009 (surveillance active dans le Sankuru) tandis que pour la période de 2010-2015 (surveillance active dans la Tshuapa), ce pic saisonnier intervenait entre janvier et mars

Malgré le manque de données additionnelles pour les confirmations biologiques de cas, l'augmentation de l'incidence des cas rapportés de MPX a été observée en RDC de 2000 à 2015 et cette augmentation n'est pas seulement due à l'amélioration du système de surveillance. Les résultats montrent une forte agrégation de cas dans les districts situés dans la forêt tropicale humide dense. La sur-incidence des cas dans ces districts au cours des périodes spécifiques pourrait s'expliquer par les modes de vie différenciés des sociétés. Par la relation spécifique à leur environnement, les habitants pourraient partager de façon accrue leur espace de vie avec ceux du virus, des réservoirs et des hôtes.

Cet article a accepté pour publication dans la revue EcoHealth.

EcoHealth
https://doi.org/10.1007/s10393-019-01435-1

ECOHEALTH

© 2019 EcoHealth Alliance

Original Contribution

Temporal and Spatial Dynamics of Monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000–2015

Bien-Aimé Makasa Mandja,[1,2] Alice Brembilla,[2,6] Pascal Handschumacher,[3] Didier Bompangue,[1,2] Jean-Paul Gonzalez,[4] Jean-Jacques Muyembe,[1,5] and Frédéric Mauny[2,6]

[1]*Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, KIN XI, Quartier Lemba, BP 834, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo*
[2]*Laboratoire Chrono-Environnement, UMR 6249, CNRS, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France*
[3]*UMR 1252 SESSTIM, INSERM, IRD, Université d'Aix Marseille, Strasbourg, France*
[4]*Department of Microbiology and Immunology, Division of Biomedical Graduate Research Organization, Georgetown University School of Medicine, 4000 Reservoir Road, Washington, DC 20057*
[5]*Institut National de Recherche Biomédicale, Gombe, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo*
[6]*Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon, France*

Abstract: Monkeypox is a viral disease with a clinical presentation resembling that of smallpox. Although monkeypox is considered to be an important zoonotic viral disease, its epidemiology remains poorly understood, especially the spatial and temporal distribution of the disease. The present study examined weekly reports of monkeypox cases collected from 2000 to 2015 at the health zone scale in the Democratic Republic of Congo. SaTScan® was performed to identify spatial and temporal clusters of monkeypox cases. Significant primary spatial clusters were detected in the districts of Sankuru and Tshuapa. A centrifugal pattern was found, with significant primary spatial clusters extending over time from Sankuru and Tshuapa to several neighboring districts. Peaks of cases occurred from July to September for the 2000–2002 and 2003–2009 sub-periods and from January to March for the 2010–2015 sub-period. Despite the lack of additional data for confirmation, the increasing of monkeypox reported incidence was observed in the Democratic Republic of Congo during 2000–2015 period and this increase cannot be explain only by the improvements of surveillance systems. The detected spatial clusters were located in the dense rainforest of the Congo basin. The reasons for the excess incidence of monkeypox cases in the central region of the country are unknown, and the relative influence of ecological, environmental, and human factors on the mechanism of emergence of monkeypox has yet to be identified.

Keywords: Monkeypox, Emerging infectious disease, Surveillance data, SaTScan, Spatio-temporal clusters, Democratic Republic of Congo

Introduction

Monkeypox (MPX) is a rare viral disease that affects animals and humans living in the tropical rain forests of West and Central Africa (McCollum and Damon 2014). The

Electronic supplementary material: The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s10393-019-01435-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Correspondence to: Bien-Aimé Makasa Mandja, e-mail: mmandja@gmail.com

Published online: 13 August 2019

clinical presentation of MPX resembles that of smallpox. MPX can also be mistaken for other illnesses with vesiculopapular rash, in particular varicella (Breman 2000). The causative agent of the disease, the MPX virus (MPXV), belongs to the Orthopoxvirus genus of Poxviridae family (Jezek et al. 1988; Jahrling et al. 2007). The MPXV was first isolated and identified in 1958 by a Danish laboratory in monkeys imported from Singapore (von Magnus et al. 1959). The MPXV is directly transmitted from animals to humans and from humans to humans. The first human case of MPX was identified in 1970 in the Equateur province of Zaire (now Democratic Republic of Congo or DRC) (Ladnyj et al. 1972). Until 2003, all human cases of MPX were reported in Western and Central Africa, mainly in the DRC (Nakazawa et al. 2013; Durski et al. 2018). There have been several MPX outbreaks in the DRC, including the largest ever MPX epidemic (511 suspected cases in 1996–1997), which occurred in the Katako-Kombe health zone (HZ) of the Sankuru district (Kasai Oriental Province) (CDC 1997). Outside of Africa, the first human case of MPX was identified in 2003 in the state of Wisconsin in the USA. This was a case of animal-to-human transmission: the virus was transmitted from infected wild rodents imported from Ghana (Gambian giant rat, rope squirrel, and dormice) to prairie dogs and then to humans (Ligon 2004). In 2005, a few cases were reported in Sudan, outside Western and Central Africa (Formenty et al. 2010).

Over the last 30 years, an increase in MPX cases has been observed particularly in the DRC (Rimoin et al. 2010; Fuller et al. 2011; Hoff et al. 2017) and in other countries of Western and Central Africa, making the disease a serious public health concern. This increase coincides with the cessation of smallpox vaccination, which previously provided 85% protection against human MPX (Reynolds and Damon 2012).

There is currently no specific effective treatment against MPX. Moreover, because the smallpox vaccine consists of a live attenuated virus, it cannot be given to immunocompromized individuals, despite its proven effectiveness (CDC 1990; McCollum and Damon 2014). Other vaccines of the same type (Modified vaccinia Ankara, LC16m8) are still experimental and cannot yet be used to prevent human MPXV infection (Nalca et al. 2005; Reynolds and Damon 2012).

Given the limited access to vaccines and the ineffectiveness of available therapies, epidemiological surveillance and early detection of MPX outbreaks can play a central role in preventing MPXV transmission in enzootic areas.

In the DRC, as in other African countries where the MPXV has been identified, the distribution of MPX is highly heterogeneous across regions (Breman 2000). Moreover, in the Sankuru district of Kasai Oriental Province, a consistent variation in MPX incidence has been observed from one HZ to another (Rimoin et al. 2010). The spatial and temporal distribution of MPX, however, remains poorly documented. The study by Rimoin et al. conducted in the Sankuru district found a continuous occurrence of cases throughout the year, but with a noticeable increase from June to August, which corresponds to the end of the rainy season of South Tropical Zone of DRC (Rimoin et al. 2010). Similarly, the study by Arita et al. (1985), which covered the whole of the DRC, detected a seasonal incidence peak during the months of July and August. By contrast, other studies identified no periodicity (Jezek et al. 1988; Khodakevich et al. 1988).

Given the increase in MPX cases over time, areas of intervention should be identified to help prevent the spread of the disease in low-resource countries. In turn, prevention strategies should include the identification of MPX risk factors and of populations at risk. Several predictive models have been developed to characterize the potential geographic distribution of MPX in Africa (Levine et al. 2007; Ellis et al. 2012), and more specifically in the DRC (Nakazawa et al. 2013; Hoff et al. 2017). However, only a few studies have tried to identify the areas and periods with increased risk of MPXV transmission at the HZ scale.

Areas and periods with increased risk of disease transmission can be identified using different statistical tests for detecting clusters in space, time, and space–time (Kulldorff and Hjalmars 1999; Ward and Carpenter 2000). These statistical tests can be classified into two main groups: (1) tests for clustering, which detect overall patterns of clusters in a given area; and (2) tests for clusters, which measure the size of clusters and identify their exact location (Kulldorff 2009). SaTScan® statistic software falls into the second category. This software can detect spatial, temporal, and space–time disease clusters in epidemic areas, while determining their statistical significance (Kulldorff et al. 1998). It can also estimate disease risk in areas without cases (Odoi et al. 2004). Lastly, it can identify the presence of potential risk factors, including environmental, social, physical, and biological factors, which can then serve to determine the seasonality of MPXV transmission.

The aim of this study was to identify MPX clusters in high-risk areas of the DRC at the HZ scale using a space–

time scan statistic, with a view to detecting potential patterns of MPXV transmission in the country.

Methods

Study Area

In 2016, the population of the DRC was estimated at 86,895,208 inhabitants (Banque Mondiale 2016), with a population density of 37.06 people/km^2. Most of the DRC population lives in rural areas (60%) (MPSMRM et al. 2014). The DRC health system is divided into 11 provinces, 26 districts, and 515 HZs, each of which contains 15–20 health areas (Fig. 1). The HZ is the operational level of the DRC's health pyramid. Each HZ is composed of one reference general hospital and 15–20 health centers. There are between 100,000 and 300,000 inhabitants per HZ. The DRC landscape is marked by an extensive network of rivers and water bodies (i.e., the 4700-km-long Congo River and its tributaries; the great African lakes in the East). Approximately half of the DRC is covered by the Congo basin rainforest, which is the second largest rainforest in the world after the Amazon (Supplementary Material Fig. 1). There are four distinct climates in the DRC: a hot and humid equatorial climate in the central basin, a tropical wet climate in the North and South, a temperate tropical climate in the East, and a cool and dry highlands climate in the Far East (Tsalefac et al. 2015). Prevailing socio-economic conditions in the DRC are very precarious, especially in rural areas where the population lives mainly from subsistence farming, fishing, and/or hunting.

Data Collection

Epidemiological Data

Data on suspected MPX cases and deaths were obtained from the DRC's Ministry of Public Health (Direction of Disease Control). According to the clinical definition given by the World Health Organization (WHO), a suspected case consists of "Any person presenting with a high fever of sudden onset followed a few days after by a vesicular-pustule rash predominating on the face and present at the palms of the hands and plants of the feet, or at least

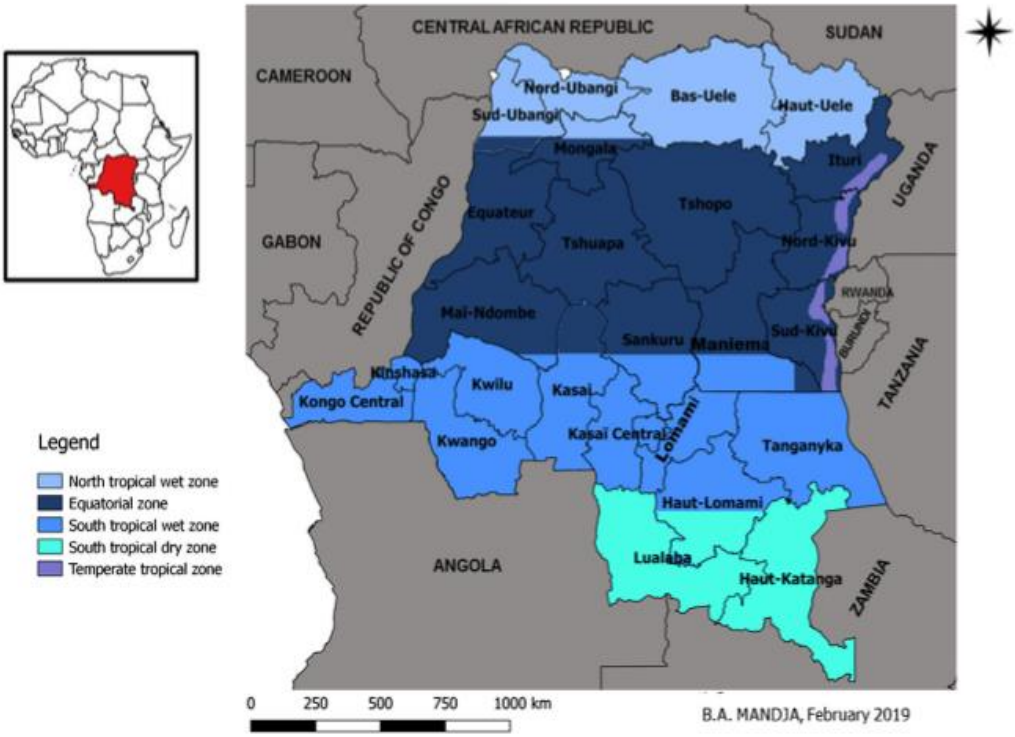


Figure 1. Administrative map of the DRC with 26 new provinces and climatic zones. *Source*: The provincial Shapefile was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC) (https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software QGIS 12.8 geographical information system.

presence of 5 smallpox type scabs." Data on suspected MPX cases were collected weekly in each HZ (suspected cases were notified by health center nurses) over a 16-year period (January 2000–December 2015) and were generated with the passive surveillance system (Integrated Disease Surveillance and Response, IDSR). These data were transmitted from all 515 HZs to the province health authorities and were then centralized at the Ministry of Public Health's 4th Direction of Disease Control. During the 2000–2015 study period, two active surveillance programs were implemented in several HZs located in: (1) the Sankuru district (9 HZs in the Kasai Oriental Province) for the 2003–2009 sub-period; and (2) the Tshuapa district (12 HZs in the Equateur Province) for the 2010–2015 sub-period. In HZs with active surveillance, a trained officer was responsible for the diagnostic orientation of MPX cases and the identification of potential cases in the community (Rimoin et al. 2010).

Data Correction

Only data on suspected cases were available for the whole country and the entire study period. To compensate for the unavailability of biologically confirmed cases, our crude data were corrected using positive predictive value (PPV) according to period and to HZ surveillance status (i.e., active or passive surveillance). From 2000 to 2009, 1937 samples of suspected cases were collected and sent to the National Institute of Biomedical Research (INRB, Kinshasa), where they were centralized and confirmed either with antibody detection tests (ELISA) or with viral DNA detection by polymerase chain reaction (PCR) tests (Damon and Esposito 2003; Rimoin et al. 2010). These samples were obtained from 95 different HZs, some with active surveillance and passive surveillance and others with passive surveillance only. For technical reasons, the results of confirmatory biological tests were not available after 2009. Three PPV values were computed: (1) a common PPV value for all HZs for the 2000–2002 sub-period (passive surveillance in all districts); (2) a specific PPV value for HZs with active surveillance (in the Sankuru district only) for the 2003–2009 sub-period; and (3) and another specific PPV value for HZs with passive surveillance (in all other districts) also for the 2003–2009 sub-period. The PPV values for HZs with active or passive surveillance during the 2003–2009 sub-period were transposed, respectively, to HZs with active or passive surveillance during the 2010–2015 sub-period (note that only the Tshuapa district had active surveillance during the 2010–2015 sub-period). All our analyses were performed using corrected values.

Registered Total Population

Population size by HZ was obtained from the Expanded Program for Immunization of the Ministry of Public Health. Population figures were derived by multiplying the annual growth rate (1.03) with the total population as per the last available national census (dated 1984) (MPAT et INS Zaïre 1991).

GIS Data and Geocoding

HZ latitude and longitude were extracted from the open and official free HZ Shapefile of the Directorate of Disease Control of the DRC's Ministry of Public Health (validated by WHO DRC) using the R® 3.3.2 software. Provincial and vegetation type Shapefiles were obtained from the free, open and collaborative platform Common geographical reference of the DRC (https://www.rgc.cd/).

Ethical Considerations

As our study used secondary aggregated and anonymous surveillance data collected at the HZ scale, no ethical review board approval was necessary. Authorization for this research was granted by the committee of experts of the Directorate of Disease Control of the DRC's Ministry of Public Health.

Computer Software

Data on suspected MPX cases and deaths were recorded on Microsoft Excel® 2010 files. For data consistency, edit checks were performed on missing and duplicated weeks. Data were considered aberrant when the four following conditions were met: (1) The HZ was located in a city; (2) the number of cases in the HZ was higher than 5; (3) no cases were reported in the HZ before the index week; (4) no cases were reported in the neighboring HZs during the index week, 3 weeks before the index week, or 3 weeks after the index week (4). When data were considered aberrant, the number of cases was set to zero. Duplicated weeks were deleted, and missing weeks were completed by averaging the number of cases reported in the weeks before and after the index week. A check was also performed to make sure that, if there were missing weeks, cases already taken into

account were not collapsed into future weeks. Cartographic files were reconciled with available national statistics. Case and population files were subsequently created in text format for scan analysis. All scan statistics were performed using SaTScan® version 9.4.4 (Kulldorff 2009), and clusters were visualized using QGIS 12.8.

Statistical Models and Analysis

Kulldorff's retrospective space–time scan statistics based on a Poisson model (2009) were used to identify spatial, temporal, and space–time clusters. The scanning window of the SaTScan® software was defined as an interval for time, as a circle or an ellipse for space, or as a cylinder with a circular or elliptic base for space–time. The window was then moved in space and/or time, and the number of observed and expected cases inside the window was recorded for each location. The likelihood ratio (LLR) and the relative risk (RR) were calculated as the ratio of observed to expected cases in each spatial or temporal window. LLRs and RRs were estimated to determine whether the disease rate inside the window differed from the disease rate outside the window. The most likely cluster or primary cluster corresponded to the scanning window with the maximum LLR. Secondary clusters corresponded to other windows with a statistically significant LLR; these clusters were ranked according to their LLR statistics. To evaluate the statistical significance of detected primary and secondary clusters, the P value was calculated using Monte Carlo simulation with 99,999 replications. To ensure that identified clusters corresponded to a significant excess of cases inside the window and not to an extremely low rate outside the window, the spatial scanning window was set to include less than 50% of the population at risk, and the temporal scanning window was set to include less than half of the study period. The Gini coefficient was used to account for the influence of maximum window size on the clusters to be identified. This coefficient adapted this higher fixed value to the maximum size of each detected cluster (e.g., 5%, 10%, 20%, and 50%).

First, a purely spatial scan analysis was performed to search for aggregates of cases (spatial clusters) in HZs without taking into account time periods. Second, a purely temporal scan analysis was conducted to search for weekly peaks of cases (temporal clusters) without taking into account the location of HZs. These analyses were conducted separately for the three sub-periods: 2000–2002, 2003–2009, and 2010–2015.

Third, to account for potential seasonal bias, we performed a purely temporal cluster analysis of two additional diseases, acute flaccid paralysis and neonatal tetanus, for the entire study period (2000–2015). These two illnesses were selected because they are characterized by constant reporting rates and because they have been compared with MPX using the same dataset to assess changes in reporting over time (Hoff et al. 2017).

Lastly, we verified whether the change in seasonality over time was climate dependent by comparing average annual attack rates between the dry season and the rainy season in HZs located in the South Tropical Zone and in the North Tropical Zone for the three sub-periods of the study.

Results

A total of 19,273 suspected MPX cases and 292 deaths from the disease were reported in the DRC from 2000 to 2015, with a case-fatality rate of 1.52% and an average annual attack rate of 2.3 cases per 100,000 inhabitants. After data correction (application of PPV values), the average annual attack rate was 1.3 cases per 100,000 inhabitants (10,540 corrected cases of MPX). The proportion of HZs with reported cases increased from 0.206 (67/325) in 2000 to 0.339 (175/515) in 2009 and to 0.359 (185/515) in 2015 ($P < 0.001$). The average annual attack rate also showed an upward trend in both HZs with active surveillance and passive surveillance and HZs with passive surveillance only ($P < 0.001$ for 2 periods). From 2000 to 2015, this rate increased more than 20 times (from 0.54 to 13.93 per 100,000 inhabitants) in HZs with active surveillance and nearly 3 times (from 0.54 to 1.73) in HZ with passive surveillance (Table 1).

Purely Spatial Cluster Analysis of MPX Occurrence

For the 2000–2002 sub-period, 71.6% of all (corrected) suspected cases of MPX formed clusters. Approximately half of these cases (47.3%) were concentrated in 10 HZs located in one district (Sankuru), where a significant primary spatial cluster was detected (RR = 26.86, $P < 0.001$). This window had a base radius of 149.48 km and an LLR of 290.412599 (Fig. 2 and Table 2). Six secondary spatial clusters were identified in 29 HZs located in 9 districts (Tshuapa, Kasai oriental, Lomami, Kasai central, Mongala, Mai-Ndombe, Kwilu, Kasai, and Sud Ubangi).

Table 1. Annual Average Attack Rate of Monkeypox-Corrected Cases by Health Zone Without and With Active Surveillance of the Sankuru and Tshuapa districts, Democratic Republic of Congo, from 2000 to 2015.

Period	Without active surveillance		Active surveillance		Total	
	AAAR	HZRC	AAAR	HZRC	AAAR	HZRC
2000–2002	0.54	67	NA[c]	NA[c]	0.54	67
2003–2009[a]	1.11	175	9.02	9	1.59	190
2010–2015[b]	1.73	185	13.93	12	2.23	197

AAAR annual average attack rate (per 100, 000 inhabitants), *HZRC* health zone reporting cases, *NA* non-available.
[a]Active surveillance in Sankuru District.
[b]Active surveillance in Tshuapa District.
[c]Not yet implemented active surveillance in this period.

For the 2003–2009 sub-period, 81.5% of all (corrected) suspected cases of MPX formed clusters. Approximately two-thirds of these cases (57.7%) were concentrated in 23 HZs located in five districts (Sankuru, Tshuapa, Tshopo, Maï-Ndombe and Kasaï), where a significant primary spatial cluster was detected (RR = 23.84, $P < 0.001$). This window had a base radius of 277.26 km and an LLR of 3627.267856 (Fig. 2 and Table 2). Twelve secondary spatial clusters were identified in 26 HZ located in 12 districts (Lomami, Equateur, Maï-Ndombe, Nord Ubangi, Sankuru, Maniema, Bas-Uele, Tshopo, Kasai central, Kwilu, Sud Ubangi and Kasai).

For the 2010–2015 sub-period, 87.9% of all (corrected) suspected cases of MPX formed clusters. Approximately two-thirds of these cases (55.3%) were concentrated in 30 HZs located in three districts (Sankuru, Tshuapa and Tshopo), where a significant primary spatial cluster was detected (RR = 18.20, $P < 0.001$). This window had a base radius of 316.66 km and an LLR of 4842.464166 (Fig. 2 and Table 2). Seven secondary spatial clusters were identified in 53 HZs located in 14 districts (Tshuapa, Sankuru, Tshopo, Maï-Ndombe, Kasaï, Mongala, Equateur, Kwango, Bas-Uele, Maniema, Nord Ubangi, Lomami, Kasai and Kwilu).

Purely Temporal Cluster Analysis of MPX Occurrence

A significant primary temporal cluster (case peak) (RR = 1.99, $P < 0.001$) was detected for the 2000–2002 sub-period. This cluster lasted from week 33 to 40 (i.e., from July to September) (Table 3).

A significant primary temporal cluster (RR = 1.60, $P < 0.001$) was detected for the 2003–2009 sub-period. This cluster lasted from week 30 to 35 (i.e., from July to August) (Table 3).

Lastly, a significant primary temporal cluster was detected (RR = 2.85, $P < 0.001$) for the 2010–2015 sub-period. This cluster lasted from week 3 to 11 (i.e., from January to March) (Table 3).

Purely Temporal Cluster Analysis of Acute Flaccid Paralysis and Neonatal Tetanus Occurrence

A significant primary temporal cluster was detected for the 2000–2002 sub-period. This cluster lasted from week 1 to 16 (i.e., from January to April) for acute flaccid paralysis and from week 1 to 25 (i.e., from January to June) for neonatal tetanus.

A significant primary temporal cluster was detected for the 2003–2009 sub-period. This cluster lasted from week 13 to 38 (i.e., from March to September) for acute flaccid paralysis and from week 1 to 24 (i.e., from January to June) for neonatal tetanus.

A significant primary temporal cluster was detected for the 2010–2015 period. This cluster lasted from week 15 to 40 (i.e., from April to October) for acute flaccid paralysis and from week 5 to 26 (i.e., from February to June) for neonatal tetanus.

Comparison of Average Annual Attack Rates Between the Dry Season and the Rainy Season in HZs Located in the North and South Tropical Zones

The proportion of reported MPX cases in the Equatorial Zone was relatively stable over time at around 70 per cent. In the South Tropical Zone, this value decreased from 38.1% for the 2000–2002 sub-period to 7.9% for the 2010–

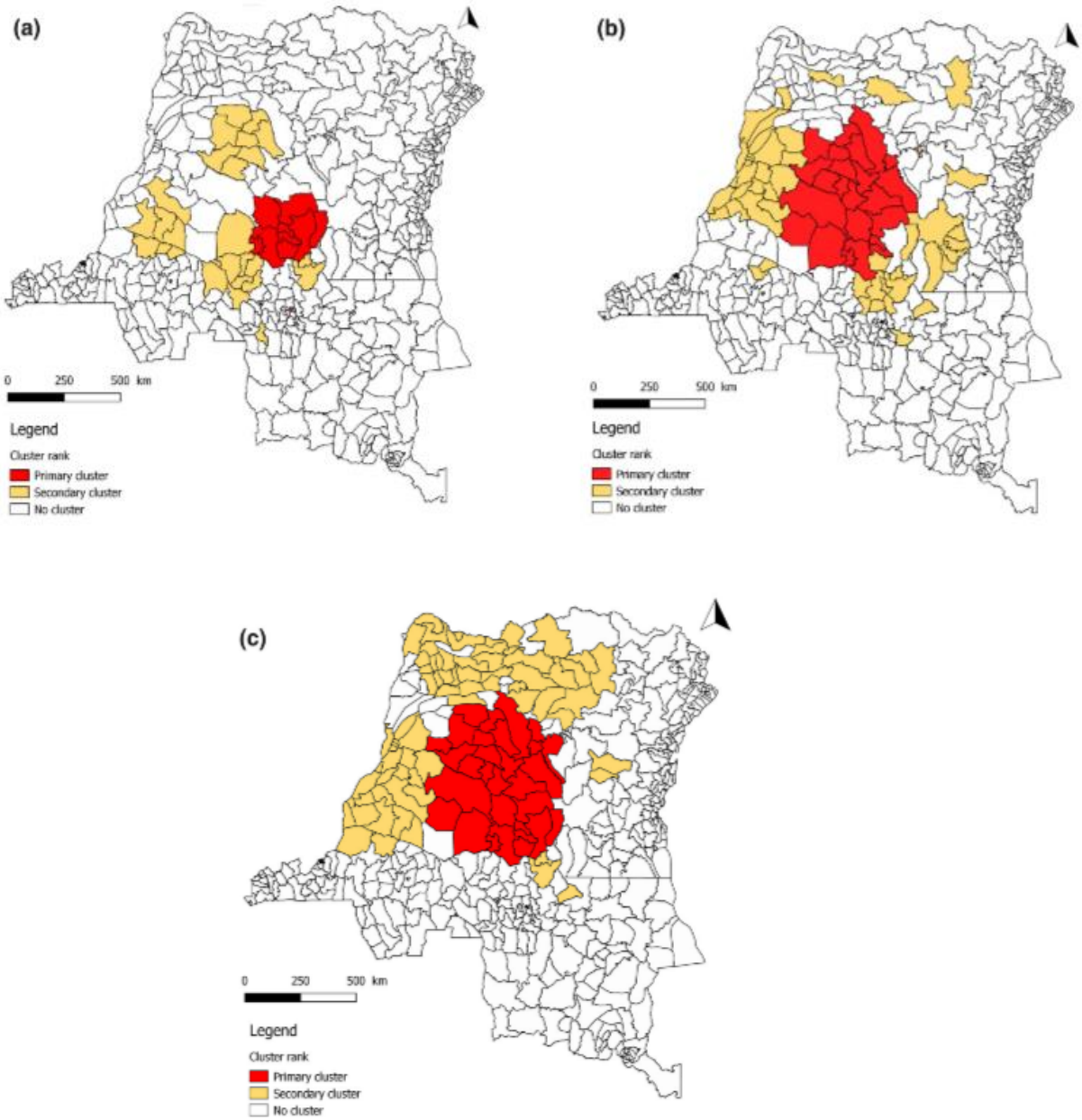


Figure 2. **a** A purely spatial scan analysis of monkeypox relative risk infection in the Democratic Republic of Congo, 2000–2002. **b** A purely spatial scan analysis of monkeypox relative risk infection in the Democratic Republic of Congo, 2003–2009. **c** A purely spatial scan analysis of monkeypox relative risk infection in the Democratic Republic of Congo, 2010–2015. *Source*: The figure was created with the free open and official Health Zone Shapefile of the Directorate of Disease Control of DRC's Ministry of Public Health. The map was created using a free software QGIS 12.8 geographical information system.

2015 sub-period ($P < 0.001$); in the North Tropical Zone, it increased from 0.4% for the 2000–2002 sub-period to 15.6% for the for the 2010–2015 sub-period ($P < 0.001$) (SM Table 3). Regardless of the period, average annual attack rates were always higher during the dry season than during the rainy season ($P < 0.001$) in both the South Tropical zone and the North Tropical zone (SM Table 4).

Discussion

For the three sub-periods 2000–2002, 2003–2009, and 2010–2015, respectively, 71.6%, 81.5%, and 87.9% of (corrected) suspected MPX cases were concentrated in the districts of Sankuru and Tshuapa and in neighboring districts (Equateur, Mai-Ndombe, Kasai Occidental, Mongala,

Table 2. A Purely Spatial Scan Analysis of Monkeypox Relative Risk Infection in the Democratic Republic of Congo, 2000–2015.

Period	Health zone[a]	Health districts	Radius[e]	Observed (expected)[f]	Relative risk (p)[g]
2000–2002[b]	Bena Dibele, Djalo Djeka, Katako-Kombe, Kole, Lodja, Lomela, Omondjadi, Tshudi Loto, Vanga Kete	Sankuru	149.48	130 (6.42)	35.72 (10^{-17})
2003–2009[c]	Bafale, Bena_Dibele, Boende, Bokungu, Bosanga, Dekese, Djolu, Ikela, Kole, Lingomo, Lodja, Lomela, Mimia, Mompono, Mondombe, Monkoto, Omondjadi, Opala, Tshudi_Loto, Wema, Yahisule, Yahuma, Yalifafo	Maï-Ndombe, Kasaï, Sankuru, Tshuapa, Tshopo	277.26	1911 (145.84)	23.84 (10^{-17})
2010–2015[d]	Boende, Bokungu, Bosanga, Djolu, Ikela Lomela, Mompono, Mondombe, Monkoto, Omondjadi, Opala, Tshudi Loto, Wema, Yahisule, Yalifafo	Sankuru, Tshuapa, Tshopo	316.66	2960 (300.88)	18.20 (10^{-7})

[a]Present in the primary purely spatial clusters.
[b]Without active surveillance.
[c]with active surveillance of Sankuru District.
[d]with active surveillance of Tshuapa District.
[e]Kilometer size of cluster.
[f]Cases collected and calculated cases taking into account the population of the HZ present in the cluster.
[g]Risk within the scanning window as compared to outside of each location at $P = 0.0000001$.

Nord Ubangi, Kasai Oriental, Sankuru, and Tshopo). This excess incidence of cases was confirmed by spatial scan analysis, which detected significant primary spatial clusters in the above districts (with the highest incidence of cases occurring in Sankuru and Tshuapa). Spatial scan analysis also found a centrifugal pattern, with significant primary spatial clusters extending over time from Sankuru and Tshuapa to several neighboring districts. A temporal pattern of increase in the number of MPX cases was also identified.

Temporal scan analysis detected significant primary temporal clusters that lasted from July to September for the 2000–2002 and 2003–2009 sub-periods and from January to March for the 2010–2015 sub-period.

By contrast, the temporal scan analysis performed on acute flaccid paralysis and neonatal tetanus found slightly significant primary temporal clusters that extended to nearly 25 weeks and did not coincide with any of the significant primary temporal clusters of MPX cases.

The majority of reported MPX cases were concentrated in districts located in the central basin of the DRC, which is covered mainly by dense forest. This eco-localization is in line with several studies in which MPX cases were found to occur exclusively in villages situated on the edge of dense forests (Rimoin et al. 2010; Fuller et al. 2011). Such ecotones have already been recognized as the most favorable ecosystem for MPXV transmission from animals to humans (Jezek et al. 1988; Breman 2000).

As was observed in other studies (Rimoin et al. 2010; Hoff et al. 2017), there was an increase in the number of human MPX cases in the DRC from the early 2000s onwards. This trend was observed both in HZs with active surveillance and in those with passive surveillance. Several factors can explain this finding, namely: (1) the increased susceptibility of humans to the MPXV following the cessation of vaccination against smallpox (which had conferred cross-immunity against this disease) (Reynolds and Damon 2012); and (2) deforestation due to agriculture, logging, and hunting. Hunting plays an essential role in the development of zoonotic diseases because it leads to contacts between humans and the virus naturally hosted by wild animals (Jones et al. 2008; Nolen et al. 2016). In the DRC, the areas most affected by MPX are inhabited mostly by very poor populations (MPAT RDC 2006). We can hypothesize that the traditional practice of eating bush meat and the lucrative market that surrounds it has favored the development of hunting, which in turn has increased contacts between humans and wild animals.

Table 3. A Purely Temporal Scan Analysis of Monkeypox Relative Risk Infection in the Republic Democratic Congo, 2000–2015.

Period	Window size[d]	Observed cases (expected)[e]	Start time (week)[f]	End time (week)[f]	Relative risk[g] (p)
2000–2002[a]	52	191 (110.77)	33	40	1.99 (0.001)
2003–2009[b]	52	945 (631.04)	30	35	1.60 (0.001)
2010–2015[c]	52	2151 (1380.63)	3	11	2.85 (0.001)

[a]Without active surveillance.
[b]With active surveillance in Sankuru District.
[c]With active surveillance in Tshuapa District.
[d]Weekly summation for each period.
[e]Collected and calculated cases of the time interval studied.
[f]Start and the end of detected primary temporal cluster.
[g]Risk within the scanning window as compared to outside of each period.

The observed seasonality of MPX may be due to improvements in reporting systems. However, the results obtained for acute flaccid paralysis and neonatal tetanus do not indicate a significant influence of improvements in reporting systems. Indeed, the significant primary temporal clusters detected for these two diseases were longer (nearly half a year) than the significant primary temporal clusters of MPX cases and did not coincide with any of the latter clusters. If the seasonality of MPX were due to improvements in reporting systems, then the significant primary temporal clusters detected for all IDSR diseases would have occurred during the same period. In view of this, one should consider the possibility that observed seasonality may be also due to the disease itself. The significant primary temporal clusters of MPX cases occurred from July to September for the 2000–2002 and 2003–2009 sub-periods and from January to March for the 2010–2015 period. Most MPX cases were reported in the Equatorial Zone and the South Tropical Zone for the 2000–2009 period and in the Equatorial Zone and the North Tropical Zone for the 2010–2015 sub-period (SM Table 3). For the 2000–2009 period, the significant primary temporal cluster lasted from July to September, which corresponds to the dry season in the South Tropical Zone (i.e., May–September) (Tsalefac et al. 2015); for the 2010–2015 sub-period, the significant primary temporal cluster lasted from January to March, which corresponds to the dry season in the North Tropical Zone (i.e., December–March) (Tsalefac et al. 2015). In addition, regardless of the period or the tropical zone, average annual attack rates were always higher during the dry season than during the rainy season (SM Table 4). This change in seasonality over time may be explained by a conjunction of two disease-related factors: (1) the migration of the gravity center of the disease from South to North; and (2) a seasonal increase in the number of cases during the dry season—a trend that was also observed in other studies (CDC 1997; Meyer et al. 2002). Our hypothesis is that contacts between humans and wild animals increase during these periods due to community activities (hunting for ritual celebrations or to satisfy demand for bush meat from large cities, intensification of subsistence farming, etc.). As human exposure to the animal reservoir increases, the number of MPX cases also increases (Kantele et al. 2016).

Our study has limitations that must be acknowledged. The fact that we used suspected MPX cases instead of biologically confirmed cases may have induced a significant overestimation of case numbers. To minimize this potential bias, our crude data were corrected using positive predictive value (PPV) according to period and to HZ surveillance status (i.e., active or passive surveillance).

In addition, differential diagnosis with varicella may have led to diagnosis errors (Breman 2000). However, while these errors may have caused a slight increase or reduction in calculated incidences, it is unlikely that misdiagnosed cases were differentially distributed across districts.

Of course, we cannot exclude the possibility that active surveillance influenced the identification of clusters in the areas where it was implemented. To minimize this bias, the study period was divided into three sub-periods (2000–2002, 2003–2009, and 2010–2015), all of which were homogeneous in terms of HZ surveillance status. It should be noted that since 1996, most reported MPX epidemics have been located in HZs of the Sankuru District, including the largest ever outbreak (in the Katako-Kombe and Lodja HZs). These outbreaks were detected long before any active surveillance was implemented; in fact, they are the main

reason for the implementation of active surveillance in these areas to begin with (Rimoin et al. 2010). In our study, a single significant primary spatial cluster was detected in the Sankuru District for the 2000–2002 sub-period, that is, before the implementation of active surveillance in this area. Similarly, a significant primary spatial cluster was detected in the Tshuapa District for the 2003–2009 sub-period, also before the implementation of active surveillance (2010-to date). Furthermore, other districts not covered by active surveillance were included in the significant primary spatial clusters (Tshopo, Maï-Ndombe and Kasaï). Lastly, Hoff et al. compared the incidence of MPX with the incidence of acute flaccid paralysis and neonatal tetanus in the DRC using the same dataset (Hoff et al. 2017): they concluded that the observed increase in MPX incidence did not result from improvements in active surveillance, but from to a geographical extension of the disease. All of the above suggests that our results are due not only to the implementation of surveillance systems in the districts of Sankuru and Tshuapa.

Another limitation of our study is that some weeks were missing from our dataset. However, these missing weeks represented less than 1% of the entire dataset, and they were completed by averaging the number of cases reported in the weeks before and after the index week.

The selection of clusters by SaTScan® may have been influenced by the use of a default maximum window size value equal to or less than 50% of the population at risk (spatial clusters) or equal to or less than half of the study period (temporal clusters). This choice of value may have caused SaTScan® to detect large clusters rather than small ones (Ribeiro and Costa 2012; Sherman et al. 2014). However, we compensated for this by using the Gini coefficient, which adapted the maximum window size to each reported cluster (e.g., 5, 10, 20, and 50%). This coefficient retained only the best significant primary spatial or temporal clusters (Han et al. 2016).

Finally, as discussed by Barau et al. (2014), inaccuracies like errors in the location of villages, roads, rivers, and administrative boundaries can affect spatial analysis. We used the DRC official Shapefile of the 515 HZs in order to minimize such errors.

Despite the lack of additional data for confirmation, the increasing of monkeypox reported incidence was observed in the Democratic Republic of Congo during 2000–2015 period and this increase cannot be explain only by the improvements of surveillance systems. An important aggregation of cases was found in the Sankuru, Tshuapa, and Tshopo districts, which are covered by the dense rainforest of the Congolese basin. The excess incidence of cases in these districts in specific periods may be explained by socio-cultural practices of local populations. Indeed, the latter may relate to their environment in ways that create spaces shared by humans and virus reservoirs. However, given the limitations described above, our results must be interpreted with caution.

Our study paves the way for new, more temporally and spatially focused research that will hopefully contribute to deciphering the natural cycle of MPX in the dense rainforest of the Congolese basin. In light of our findings, we recommend the reinforcement of bio-surveillance of targeted populations in the identified districts, including via wilderness surveys. Socio-anthropological comparative studies should be conducted in the area to improve understanding of exposure and protective factors. An explanatory model of environmental variables at the DRC scale and a predictive model on a much larger African scale should also be developed. Our study also suggests that high-risk areas and periods should be prioritized in targeted interventions aimed at controlling MPX epidemics in the DRC. In these areas and periods, health education and awareness campaigns should be organized to help reduce disease transmission from animals to humans and from humans to humans. Lastly, surveillance activities should be strengthened by training new health personnel and by providing them with proper equipment to monitor and control the disease.

Acknowledgements

We thank all the members of the Research and Training Unit on the Ecology and Control of Infectious Diseases of the University of Kinshasa and all the members of the Clinical Methodology Center of CHU Besançon in France for helping to the drafting of this article. We also thank the Direction of Disease Control and the National Institute for Biomedical Research for making the data available for this study.

Funding

The Project was funded by the PICS CNRS France 2015 (Grant Number 263320).

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

Arita I, Jezek Z, Khodakevich L, Ruti K (1985) Human monkeypox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forests of Africa. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 34:781–789

Banque Mondiale (2016) Données par pays. Disponible: http://donnees.banquemondiale.org/pays [consulté le 10 mai 2017]

Barau I, Zubairu M, Mwanza MN, Seaman VY (2014) Improving polio vaccination coverage in Nigeria through the use of geographic information system technology. *Journal of Infectious Diseases* 210:S102–S110

Breman JG (2000) Monkeypox: an emerging infection for humans?. In: *Emerging Infections*, Scheld WM, Craig WA, Hughes JM (editors), Washington, DC: ASM Press, pp 45–67

Centers for Disease Control and Prevention (1990) Vaccinia (smallpox) vaccine recommendations of the immunization practices advisory committee. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 40(RR-14):445–448

Centers for Disease Control and Prevention (1997) Human monkeypox—kasai oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996–October 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 46:1168–1171

Damon IK, Esposito JJ (2003) Poxviruses that infect humans. In: *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolker MH (editors), *8th ed.* Washington, DC: ASM Press, pp 1583–1591

Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG, Briand S, Djingarey MH, Damon IK, Khalakdina A (2018) Emergence of monkeypox—West and Central Africa, 1970–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 67:306–310

Ellis CK, Carroll DS, Lash RR, Peterson AT, Damon IK, Malekani J, Formenty P (2012) Ecology and geography of human monkeypox case occurrences across Africa. *Journal of Wildlife Diseases* 48:335–347

Formenty P, Muntasir MO, Damon IK, Chowdhary V, Opoka ML, Monimart C, Mutasim EM, Manuguerra JC, Davidson WB, Karem KL, Cabeza J, Wang S, Malik MR, Durand T, Khalid A, Rioton T, Kuong-Ruay A, Babiker AA, Karsani MEM, Abdalla MS (2010) Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. *Emerging Infectious Diseases* 16:1539–1545

Fuller TL, Thomassen H, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd-Smith JO, Kisalu NK, Lutete TK, Blumberg S, Fair JN, Wolfe ND, Shongo RL, Formenty P, Meyer H, Wright LL, Muyembe JJ, Buermann W, Saatchi SS, Okitolonda E, Hensley L, Smith TB, Rimoin AW (2011) Using remote sensing to map the risk of human monkeypox virus in the Congo Basin. *EcoHealth* 8:14–25. https://doi.org/10.1007/s10393-010-0355-5

Han J, Zhu L, Kulldorff M, Hostovich S, Stinchcomb DG, Tatalovich Z, Lewis DR, Feuer EJ (2016) Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. *International Journal of Health Geographics* 15

Hoff NA, Doshi RH, Colwell B, Kebela-Illunga B, Muyembe-Tamfum JJ, Okitolonda-Wemakoy E, Lloyd-Smith J, Rimoin AW (2017) Evolution of a disease surveillance system: an increase in reporting of human monkeypox disease in the Democratic Republic of the Congo, 2001–2013. *International Journal of Tropical Disease & Health* 25:1–10

Jahrling PB, Huggins JW, Ibrahim MS, Lawler JV, Martin JW (2007) Smallpox and related orthopoxviruses. In: *Medical aspects of biological warfare*, TMM Publications, Office of The Surgeon General, Washington, DC, 2007, pp 215–240

Jezek Z, Grab B, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M (1988) Clinico-epidemiological features of monkeypox patients with an animal or human source of infection. *Bulletin of the World Health Organization* 66:459–464

Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P (2008) Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451:990–993

Kantele A, Chickering K, Vapalahti O, Rimoin AW (2016) Emerging diseases—the monkeypox epidemic in the Democratic Republic of the Congo. *Clinical Microbiology and Infection* 22(8):658–659

Khodakevich L, Jezek Z, Messinger D (1988) Monkeypox virus: ecology and public health significance. *Bulletin of the World Health Organization* 66:747–752

Kulldorff M (2009) Inc. SaTScanTM V9 1, *Information Management Services*

Kulldorff M, Athas W, Feurer E, Miller B, Key C (1998) Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. *American Journal of Public Health* 88:1377–1380

Kulldorff M, Hjalmars U (1999) The knox method and other tests for space–time interaction. *Biometrics* 55:544–552

Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E (1972) A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization* 46:593–597

Levine RS, Peterson AT, Yorita KL, Carroll D, Damon IK, Reynolds MG (2007) Ecological niche and geographic distribution of human monkeypox in Africa. *PLoS ONE* 2:e176

Ligon BI (2004) Monkeypox: a review of the history and emergence in the Western hemisphere. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 15(4):280–287

von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A (1959) A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 46(2):156–176

McCollum AM, Damon IK (2014) Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 58(2):260–267

Meyer H, Perrichot M, Stemmler M, Emmerich P, Schmitz H, Varaine F, Shungu R, Tshioko F, Formenty P (2002) Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. *Journal Of Clinical Microbiology* 40:2919–2921

Ministère du plan et aménagement du territoire, Institut national de la statistique de la République du Zaïre (1991) Recensement scientifique de la population du juillet 1984: Caractéristiques démographiques de la population. In: Direction i, (editors), Kinshasa: *Ministère du plan et aménagement du territoire*

Ministère du Plan et aménagement du territoire de la République Démocratique du Congo (RDC) (2006) Document de la stratégie de croissance et de réduction de la pauvreté (DSCRP1). In:

Direction i, (editors), Kinshasa: *Ministère du plan et aménagement du territoire*

Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP) et ICF International (2014) Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013–2014. In: Direction i, (editors), Kinshasa: *Ministère du plan et et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité*

Nakazawa Y, Lash RR, Carroll DS, Damon IK, Karem KL, Reynolds MG, Osorio JE, Rocke TE, Malekani JM, Muyembe JJ, Formenty P, Peterson AT (2013) Mapping monkeypox transmission risk through time and space in the Congo Basin. *PloS ONE* 8:e74816

Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, Whitehouse CA (2005) Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. *Clinical Infectious Diseases* 41:1765–1771

Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, Doty J, Hughes CM, Kabamba J, Malekani J, Bomponda PL, Lokota JI, Balilo MP, Likafi T, Lushima RS, Ilunga BK, Nkawa F, Pukuta E, Karhemere S, Tamfum JJM, Nguete B, Wemakoy EO, McCollum A, Reynolds MG (2016) Extended human-to-human transmission during a monkeypox outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerging Infectious Diseases* 22(6):1014–1021

Odoi A, Martin SW, Michel P, Middleton D, Holt J, Wilson J (2004) Investigation of clusters of giardiasis using GIS and a spatial scan statistic. *International Journal of Health Geographics* 3:11

Reynolds MG, Damon IK (2012) Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends Microbiology* 20(2):80–87

Ribeiro SHR, Costa MA (2012) Optimal selection of the spatial scan parameters for cluster detection: a simulation study. *Spatio-Temporal Epidemiology* 3:107–120

Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd-Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, Blumberg S, Thomassen HA, Pike BL, Fair JN, Wolfe ND, Shongo RL, Graham BS, Formenty P, Okitolonda E, Hensley LE, Meyer H, Wright LL, Muyembe JJ (2010) Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(37):16262–16267

Sherman RL, Henry KA, Tannenbaum SL, Feaster DJ, Kobetz E, Lee DJ (2014) Applying spatial analysis tools in public health: an example using SaTScan to detect geographic targets for colorectal cancer screening interventions. *Preventing Chronic Disease* 11

Tsalefac M, Hiol Hiol F, Mahé G, Laraque A, Sonwa DJ, Scholte P, Pokam,W, Haensler A, Beyene T, Ludwig F (2015) Climate of Central Africa: past, present and future. In: *The Forests of the Congo Basin, For. Clim. Change*, edited by C. Wasseige et al., Weyrich, Belgium, 2015, chap. 2, pp 37–52

Ward MP, Carpenter TE (2000) Techniques for analysis of disease clustering in space and in time in veterinary epidemiology. *Preventive Veterinary Medicine* 45(3):257–284

CHAPITRE 5 : article 3

IDENTIFICATION DES CARACTERISTIQUES ENVIRONNEMENTALES DES ZONES DE SANTE SUSCEPTIBLES D'EXPLIQUER LES HETEROGENEITES OBSERVEES DANS LA DISTRIBUTION SPATIALE ET TEMPORELLE DES CAS

1. Résumé de l'article 3

Les résultats du deuxième article ont permis de mettre en évidence les hétérogénéités spatio-temporelles dans la distribution des cas de MPX en RDC à l'échelle des ZS. L'objectif de ce troisième article était d'identifier les variables environnementales pouvant expliquer ces hétérogénéités constatées.

Les cas suspects de MPX notifiés hebdomadairement à l'échelle des ZS en RDC ont été considérés durant la période allant de 2000 à 2015. Un modèle hiérarchique mixte généralisé linéaire Bayésien a été développé pour analyser la relation entre les variations spatio-temporelles de l'incidence annuelle de MPX à l'échelle des ZS et certains facteurs de risque environnementaux (physiques, socioculturels, socio-économiques), à l'aide du package CARBayesST avec le logiciel R®.

La modélisation des cas de MPX en fonction des paramètres environnementaux a permis de mettre en évidence certains facteurs explicatifs des variations spatiotemporelles d'incidence de cette maladie. Le MPX s'exprime de manière préférentielle dans les ZS majoritairement couvertes par la forêt dense, occupées par des populations économiquement défavorisées et caractérisées par des températures moyennes élevées.

Notre étude a montré que plusieurs facteurs environnementaux physiques majeurs sont associés à l'incidence de la maladie, mais ne sont pas à eux seuls suffisants pour comprendre pleinement la survenue d'épidémies de MPX en RDC. Ces résultats suggèrent qu'il nous faut à l'avenir complexifier notre modèle par l'introduction de facteurs socioéconomiques et anthropologiques dans la construction du système pathogène du MPX afin de mieux rendre compte de la réalité des liens que les hommes entretiennent avec leur environnement, modulant ainsi leurs niveaux d'exposition et de risque.

Cet article est actuellement soumis à la revue *Plos Neglected Tropical Diseases*.

Primary forest, poverty and high temperature as drivers for the Monkeypox transmission in Democratic Republic of Congo

Bien-Aimé Mandja1, 2*, Pascal Handschumacher3¶ , Didier Bompangue1,2¶, Jean-Paul Gonzalez4&, Jean-Jacques Muyembe1,5&, Erik-André Sauleau6, Frédéric Mauny2,7¶

[1]Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo (RDC); [2]Laboratoire Chrono-Environnement, UMR 6249 CNRS , Université de Bourgogne Franche-Comté, France; [3]UMR 912 SESSTIM, INSERM, IRD, U2, Université d'Aix Marseille, Strasbourg, France, [4]Center of Excellence for Emerging Zoonotic and Animal Diseases, Kansas State University, Office Park, 1800 Kimball Avenue, Manhattan, KS 66502, USA; RDC; [5]Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa-Gombe, RDC; [6]Laboratoire de Biostatistique et Informatique médicale, Faculté de Médecine, Laboratoire ICube UMR CNRS 7357, Université de Strasbourg, France ; [7]Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, uMETh Inserm CIC 1431, France

Abstract

Background: Monkeypox (MPX) is an emergent severe smallpox-like viral zoonotic disease. To date, most of human MPX cases are reported in the Democratic Republic Congo (DRC). However, the environmental factors aiming to explain the spatiotemporal dynamics of the increase of MPX cases in DRC remains poorly understood.

Methods and findings: We used the weekly reports of MPX cases at the Health Zone (HZ) scale in the DRC for a sixteen years period (2000-2015). A Bayesian hierarchical generalized linear mixed model was conducted for modeling the spatiotemporal association of MPX annual incidence at the HZ scale including physic, socioeconomic, sociocultural and, environmental risk factors using CARBayesST package with R® 3.3.2. The developed model suggested a relationship between MPX incidence and three covariates which were find positively associated with disease incidence, including a mean Incidence Rate Ratios or IRR at 95% CI: Primary forest IRR = 1.034 [1.029–1.040]; Index of economic well-being or IEW IRR = 1.038 [1.031–1.047]; and, temperature IRR = 1.143 [1.028–1.261].

Conclusion: Our study showed that several major physical environment factors alone are positively associated with the disease incidence but are not sufficient to fully understand the emergence of MPX outbreaks in the DRC. Therefore, it is necessary to take into account socio-economic as well as anthropological factors, which will support understanding the people's relationships with their environment as the driver of risk exposure.

Keywords: Monkeypox, Emerging infectious disease, Surveillance data, Bayesian model, environmental factors, Democratic Republic Congo

Introduction

Monkeypox (MPX) is an emergent severe smallpox-like zoonotic disease caused by an Orthopoxvirus of the Poxviridae family. The MPX virus (MPXV) is transmitted by direct contact with infected animals or humans[1,2]. The MPXV was discovered from primates of a monkey colony (Macaca) in 1958 in Denmark [3]. The first

Author summary

Monkeypox (MPX) is a neglected tropical viral zoonotic disease. MPX cases in Africa occurred essentially within the rural population of villages situated near the tropical rainforest of Central and West Africa. The clinical symptoms of MPX strongly resemble that of smallpox. Although a great majority of human MPX cases is reported in the Democratic Republic Congo (DRC), the environmental factors aiming to explain the spatiotemporal distribution of MPX outbreaks remains poorly understood. In the present study, we used weekly reported MPX cases at the health zone (HZ) scale during a sixteen years' time period (2000-2015) to explore the association of the disease with physic, socioeconomic, sociocultural environmental factors using a Bayesian explanatory model. We found that the presence of the primary forest, the lower socio-economic status of population and the high temperatures are associated with high incidence of MPX in the HZ. Our study showed that physical environment factors alone are not sufficient to explain the increase of MPX cases in the DRC and that therefore, it is necessary to take into account more in depth socio-anthropological factors, which reflect the intimate relationship between human population of the rainforest and their environment, that eventually will increase the risk exposure to the MPX Virus.

MPX human case was reported in 1970 in Democratic Republic of Congo (DRC) [4,5]. MPX appears to be endemic in the rainforest of Western and Central Africa [6, Nakazawa et al, 2013; Durski et al, 2018]. The majority of human MPX cases are reported in the DRC [1]. Outside the African continent, the first human cases were observed in 2003 in the USA and find to be associated with a shipment of infected African rodents (Gambian giant rat, rope squirrel, and dormice) [7,8]. In 2005, a MPX outbreak occurred in Sudan, outside the usual geographical area of the disease [9]. Several animals have been suspected (including monkeys) to be the host-reservoir of the MPXV. Currently, arboreal squirrels (*Funisciurus anerythrus*), namely Redness Tree Squirrel or Thomas's Rope Squirrel, may be considered to be this reservoir because it is the only mammals from which MPXV has been isolated one time in nature [10].

The spatiotemporal dynamics of MPX disease have been characterized by consistent heterogeneities [1,6,11,12]. Several factors are necessary for the occurrence of a disease, i.e. an epidemiological triangle of the fundamentals of emergence (agent, host, and environment) [13]. Human and physical environmental factors aiming to explain the spatiotemporal dynamics of the increase of MPX cases in DRC remains poorly understood. Previous ecologic studies developed predictive models to characterize geographic distribution of MPX in Africa [14, 15] and more specifically in DRC [16]. These models combined georeferenced data and environmental variables: temperature, soil characteristics, vegetation and wildlife data, Normalized Difference Vegetation Index, etc. Fauna and flora characteristics of the places affected by the MPX outbreaks reported in the late 1980s were also studied [6]. Other research used climatic variables (temperature and precipitation), vegetation, human population density and rodent habitat suitability as MPX potential reservoirs to predict MPX human cases in Sankuru Health Zone of DRC [11].

Nevertheless, all of these studies were limited because they did not predict MPX cases at the HZ scale. These works had not taken into account any social and economic variables at that scale. In recent years, some studies were conducted at the individual level using lifestyles factors (risk activities, frequency of forest visits) and socio-economic factors proxies (socioeconomic status, occupation). They have focused on assessing risk factors of MPX introduction in the close to human environment and its transmission into the household community [17–19]. Also, these studies were undertaken in a limited number of villages of a single province, and the results cannot be generalized, neither compared between districts and provinces.

The aim of this study was to investigate the relationship between environmental risk factors (physic, socioeconomic, sociocultural) and the annual incidence of MPX infection at the health zone level, using a sixteen year period of time (2000 to 2015) national database and an explanatory Bayesian hierarchical model.

Methods

Study Area

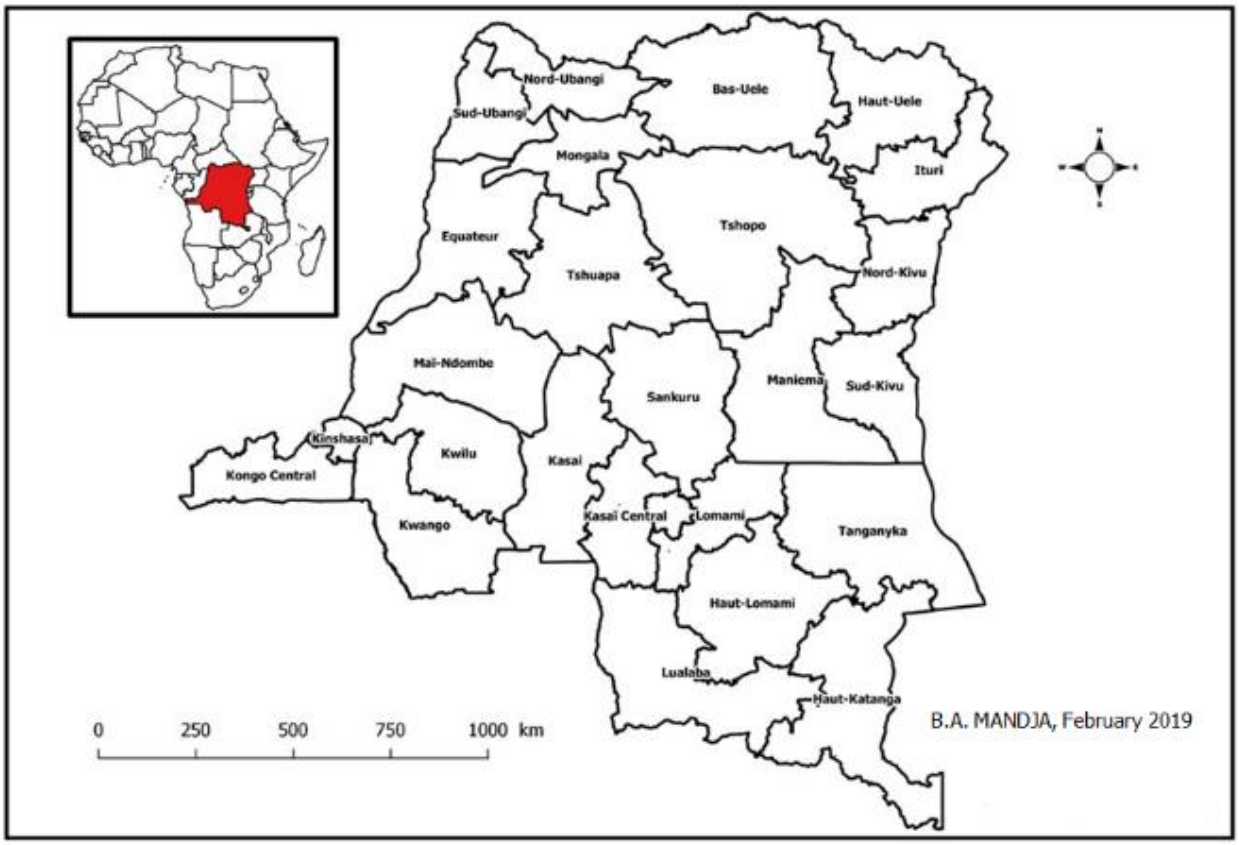


Fig 1. Administrative map of the DRC with11 provinces (Source: The provincial Shapefile was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC) (https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software QGIS 2.18.9®).

The DRC country covers an area of 2.3 million km^2 for a population estimated to 86,895,208 inhabitants in 2016 [20] (Fig 1). Almost two-thirds of the population lives in rural areas (60%) [21]. On health organization, the country has 26 provincial health divisions, 515 health zones (HZ) and, 15 to 20 health areas per HZ. The extensive network of rivers and water bodies (i.e.: the 4,700 Km of Congo River and its tributaries; the bordering great African lakes in the east) and, the Congolese basin rainforest covering 48% of the country's surface area, are the two main natural environmental characteristics of DRC. The majority of people are living in a deplorable economic situation, especially in rural areas [22].

Epidemiological data

From January 2000 to December 2015, data of MPX suspected cases was collected weekly at the national level, from each HZ from the DRC's Ministry of Public Health (Direction of Disease Control). The MPX suspected cases followed the World Health Organization (WHO) case definition: "Any person presenting with a high fever of sudden onset followed a few days after by a vesicular-pustule rash predominating on the face and present at the palms of the hands and plants of the feet, or at least presence of 5 smallpox type scabs". This data was produced by the passive surveillance system, called the Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR). Two active surveillance programs were also implemented in several HZ of the Sankuru district (Kasai Oriental Province) from 2003 to 2009 and, from 2010 to date in several HZ of the Tshuapa district (Equateur Province). Weekly reported MPX cases were aggregated by HZ and by year.

Correction of cases data.

For the whole country and for the study period, the only available data were suspected cases of MPX. The use of the reported morbidity data, instead of biological confirmation data, was compensated by correcting crude data using a positive predictive value (PPV) estimated according to the periods and HZ surveillance status. Several samples (1,937 from 95 different HZ (including HZ with and without active surveillance) have been confirmed at the National Institute of Biomedical Research (INRB, Kinshasa) by viral nucleotide detection (Polymerase Chain Reaction) or antibodies detection test (ELISA) [23]. For technical reasons, biological confirmation data was available only for the January 2000 to December 2009. Then, three PPV values were calculated: a common PPV value for all HZ from 2000 to 2002 (passive surveillance only); a PPV value for the HZ without active surveillance; and, a PPV value for the HZ with active surveillance during 2003-2009 (Sankuru district). The PPV values of 2003-2009 period were also used for the 2010-2015 period of the study.

Registered total population.

The HZ population size was collected from the Expanded Program for Immunization (EPI) of the Ministry of Public Health (MPH) and was estimated from the projections made by multiplying the annual standard growth rate (1.03) by the population of most recent 1984 national census available [24].

Environmental data

Land cover data was reconstructed from the multi-temporal satellite data of the Monitoring the forests of Central Africa using remotely sensed data sets (FACET, "Forêts d'Afrique Centrale Évaluées par Télédétection") project. This programme is an initiative of the Central African Forest

Satellites Observatory (French acronym OSFAC) (https://osfac.net/). Land cover data was downloaded from the website (ftp://congo.iluci.org/FACET/DRC/). An extensive research of Landsat Enhanced Thematic Mapper Plus (ETM +) images of mid-infrared, near-infrared and red wavelengths was performed. Three mosaic raster images for 2000, 2010 and 2015 seamless, without cloud cover and covering the entire DRC were selected. These images allowed to analyze the land cover, the forest cover change and the extent of the watercourses at a spatial resolution of 60 m (resampling). These raster images were superimposed on the 515 HZ Shapefile of the DRC and the main vegetation cover types from each ZS were extracted using QGIS 2.18.9® . The main vegetation types identified were as follow: dense moist or primary forest, secondary forest, wooded and grassland savannah.

Deforestation and watercourses data were extracted from the same three-timeframe DRC land use raster images. These illustrations included information on land cover, loss of forest cover and the extent of the watercourses of the 2000, 2010 and 2015 year periods. The raster images were superimposed on the 515 HZ Shapefile of the DRC. This has allowed to extract the proportion of areas with deforestation, as well as the proportion of areas crossed by watercourses or rivers, both as a percentage for each HZ for the 3 periods using QGIS 2.18.9®. Deforestation was used as a proxy for at-risk activities for man: forest penetration with a potential contact with the MPXV natural reservoir (agricultural practices, hunting, logging, charcoal production, etc.). Watercourse variable was used as proxy for an alternative feeding behavior as bush meat via fishing.

Index of economic well-being (IEW) was estimated during the second Demographic and Health Survey (DHS) conducted in the DRC between 2013 and 2014 [21]. This DHS was a representative survey of 18,360 households. The IEW is built from information about ownership of various durable goods (television, radio, etc.) and characteristics of the household's dwelling unit (electricity availability, source of water, type of toilet facilities, materials used for the floor of the house, number of bedrooms, fuel for cooking, etc.). This index is computed as follows: 1) assigning a weight or score to each durable good or household's dwelling unit; 2) standardization of scores according to a standard normal distribution of mean 0 and standard deviation 1; 3) allocation and summation of all scores for each household; 4) households ranking in ascending order of total score according to five equal size categories called quintiles, ranging from 1 to 5 (i.e. lowest to highest quintile). We used the ranking of different provinces according to this index estimated in this survey. Then, we summed the lowest quintile with the second quintile (adequately corresponding to the poverty state) to generate a proxy for socioeconomic status (i.e. poverty level) that we assigned to each HZ of the corresponding province.

Altitude data was obtained from the Shuttle Radar Topography Mission (SRTM). Outside the USA and their associated territories, an altitude measurement is taken every 90 m. This allows to draw isoclines of altitudes largely accurate throughout the entire DRC. The information is in the form of raster backgrounds downloaded from the website http://srtm.csi.cgiar.org/. For all DRC, 19 raster images were downloaded and subsequently gathered into a single image. The raster image was superimposed on the 515 HZ Shapefile of the DRC and the average altitude data was extracted for each ZS using QGIS 2.18.9®.

Climate data was downloaded from WorldClim-Global Climate Data

(http://worldclim.org/bioclim). This site provided the 30-year average monthly rainfall and temperature data (1970-2000). The variables were collected at the scale of 30 arc seconds (~ 1 km2). Each zip file contains 12 Geo.Tiff files, one file per month (January = 1, December = 12). The raster image was superimposed on the 515 HZ Shapefile of the DRC. This allowed to extract the average precipitation data (mm), the minimum temperatures, the maximum temperatures, and the mean temperatures (° C) for each HZ using QGIS 2.18.9®.

Road network data was extracted from the Shapefile of the DRC road network obtained from free, open, collaborative platform, namely dataset of Humanitarian Data Exchange (https://data.humdata.org/dataset/dr-congo-settlements). This Shapefile in vector format was transformed into a raster image using QGIS 2.18.9®. The raster image was superimposed on the 515 ZS Shapefile of the DRC and were extracted the average density of roads for each HZ.

Active bush / forest fires data is dated and geo-located from Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer (MODIS 14 DL) images provided by NASA. The extraction request for DRC was made and obtained on November 05/2018. Then data was downloaded from the website https://earthdata.nasa.gov/earth-observation-data/near-real-time/firms/active-fire-data. These images were superimposed on the 515 ZS Shapefile of the DRC and were extracted the number of active bush/ forest fires each week from 2000 to 2015 for each HZ using QGIS 2.18.9®. This variable was used as a proxy of the agricultural activities.

Health system data was collected at the site of the DRC's Development Indicators Analysis Cell (https://www.caid.cd). In each territory or city, the following data was available for each HZ: number of hospitals, number of health centers, number of physicians, number of nurses, number of beds in hospitals and, number of beds in health centers. From this data, two indicators were also calculated: the number of physicians per 100,000 inhabitants and the number of nurses per 10,000 inhabitants in each HZ.

Population density data was calculated by dividing the population of each HZ by its surface area. The surface area of each HZ was extracted from the United Nations Population Division website (http://esa.un.org/wpp/).

GIS data was obtained through an open and free provincial Shapefile and Shapefile file of 515 HZ from collaborative platforms namely: Common geographical reference of DRC (https:// www.rgc.cd/) and dataset of Humanitarian Data Exchange (https://data.humdata.org/dataset/dr-congo-settlements).

Ethical considerations

The authorization for this research was given by the committee of experts of the Directorate of Disease Control of DRC's (N° MS 1254/DLM/LBP/037/MMG/2018). Only secondary anonymized and aggregated at the HZ scale and data were used in this research, and therefore did not require any ethical review board approval.

Statistical analysis

A Bayesian hierarchical generalized linear mixed model was developed for modeling the spatiotemporal association of MPX annual incidence at the HZ scale with specific environmental risk factors using CARBayesST package with R® 3.3.2 [25]. We assumed that the yearly sum of corrected weekly reported MPX cases

during year t and in HZ i followed a Poisson distribution.

The CARlinear model was used. This model is close to that proposed by Bernardinelli et al [26] in which the spatiotemporal structure of the response variable in each specific HZ varies linearly with time. The slope and intercept parameters for each HZ's temporal trend are spatially auto-correlated and follow a conditional autoregressive Gaussian model or intrinsic CAR model proposed by Leroux et al. [27].
The structure of this spatial dependence was represented by a neighborhood graph, which defined the contiguity of each HZ with its set of neighbor HZ.

A flat uniform prior (0, 1) was specified for the spatial dependence parameters (ρ_{int} , ρ_{slo}), while a conjugate inverse-gamma (1 to 0.01) and Gaussian priors (0 to 1,000) were respectively placed upon the random effects variance (τi_{nt}^2, τ_{slo}^2) and the overall slope parameter α.

Firstly, exploratory univariate analyses were performed to identify covariates significantly associated with MPX incidence at 5% level by using a general linear model. Then, a correlation matrix was elaborate to check interactions and colinearity between covariates. Bayesian hierarchical model was developed using the variables with a P-value < 0.05 in the univariate analysis after colinearity among these variables was examined.

In the implemented model, a single Markov chain Monte Carlo (MCMC) was run for 550,000 iterations, removing the first 50,000 samples of each simulation as burn-in and afterward thinned by 50 to reduce the autocorrelation of the MCMC. Posterior estimates were based on 10 000 MCMC samples. The model convergence was assessed by visual examination of trace-plots of the covariate effects parameters and the analysis of the convergence Geweke diagnostic (Geweke.diag) and of the effective number of independent samples (n.effective).
For epidemiological interpretation, the regression coefficients were exponentiated to represent the incidence rate ratios (IRRs) associated with their 95% credible intervals (CIs). The details of the implementation of the Bayesian model were described in data in S2 Text.

Results

During the 2000-2015 period, a total of 19,273-suspected cases and 292 deaths of MPX were notified in DRC. The case-fatality rate was 1.52 %. The annual average attack rate in the DRC was 2.32 cases per 100,000 inhabitants. The mean annual attack rate at the HZ scale ranged from 0 to 113.7 per 100,000 inhabitants. The annual attack rate was 1.3 cases per 100,000 inhabitants (10,540 corrected cases of MPX) after data correction.

The descriptive analysis of all environmental variables of the study was summarized in Table 1. The correlation matrix plot of environmental variables highlighted a high negative correlation between temperature and altitude; a moderate positive correlation between primary forest and precipitation and a moderate positive correlation between population density and number of nurses per 10,000 inhabitants (Fig 2).

Among 14 environmental variables, three remained and were used in the final model: primary forest, IEW and temperature. The primary forest (IRR = 1.034, 95% CI 1.029–1.040), IEW (IRR = 1.038, 95% CI 1.031–1.047) and temperature (IRR = 1.143, 95% CI 1.028–1.261) were positively associated with disease incidence (Table 2). These IRR values suggest that a 1 percent increase in dense forest would result in an additional 3.4%

increase in MPX cases in the Health Zone. The increase in the same proportions of households with the lowest IEW quintile in the HZ corresponds to a 3.8% increased risk of disease. A one degree increase in the temperature in the HZ results in a 14.3 percent increase in MPX cases. The Posterior median parameter estimates for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model were summarized in Table in S1 Table.

The examination of the trace plots of iteration for each parameter, the absence of residual strong autocorrelation at lowest lags, relative low values of Geweke diagnoses and effective sample size near the value of the 10,000 retained iterations indicated good convergence of Markov chains (Fig in S1 Fig, Fig in S2 Fig, data in S3 Text and Table in S1 Table).

Table 1. Descriptive analysis of environmental variables, DRC, 2000-2015.

Variables	Unity	Minimum	Median	Mean	Maximum	Standard-error
Primaryforest	%	0.00	7.10	28.00	97.61	34.58
Deforestation	%	0.00	0.88	1.92	32.51	3.00
PercentRivers	%	0.00	0.29	2.78	68.37	8.73
DensRivers	Rivers/ Km^2	0.00	0.11	0.12	0.22	0.04
DensRoads	Roads/ Km^2	0.00	0.07	0.78	0.17	0.03
IEW	%	0.00	42.60	40.98	79.60	21.12
EarlyBfire	Fire	0.00	4.00	88.45	11408.00	454.16
LateBfire	Fire	0.00	45.00	583.60	8592.00	1188.31
PopDensity	Inhabitants/ Km^2	1.90	53.10	2116.80	100322.90	9081.49
Altitude	m	45.00	621.0	762.30	2548.00	445.64
Temperature	°C	13.90	24.20	23.34	26.10	2.32
Precipitation	mm	79.40	126.90	126.00	176.10	20.00
NumPhysicians	Physicians per 100,000	1.60	3.90	52.28	360.00	271.04
NumNurses	Nurses per 10,000	3.25	7.60	37.65	750	68.27

Caption: Altitude, mean altitude of Health Zone; Deforestation, proportion of Health Zone with deforestation; DensRivers, average density of rivers for each Health Zone or a proxy for an alternative feeding behavior as bush meat via fishing; DensRoads, average density of roads for each of Health Zone; DRC, Democratic Republic of Congo; EarlyBfire, early bush fires or fires that occurred on the first half of the year or a proxy of the agricultural activities; IEW, Index of economic well-being or a proxy for socioeconomic status (poverty level); LateBfire, late bush fires or fires that occurred on the second half of the year or a proxy of the agricultural activities; NumNurses, number of nurses per 10,000 inhabitants in each Health Zone; NumPhysicians, number of physicians per 100,000 inhabitants in each Health Zone; PercentRivers, proportion of rivers or watercourses for each of Health Zone or a proxy for an alternative feeding behavior as bush meat via fishing; PopDensity, population of each Health Zone divided by its surface area ; Precipitation, Mean annual precipitation of Health Zone; primary forest, Proportion of Health Zone with primary forest; Temperature, Mean annual temperature of Health Zone.

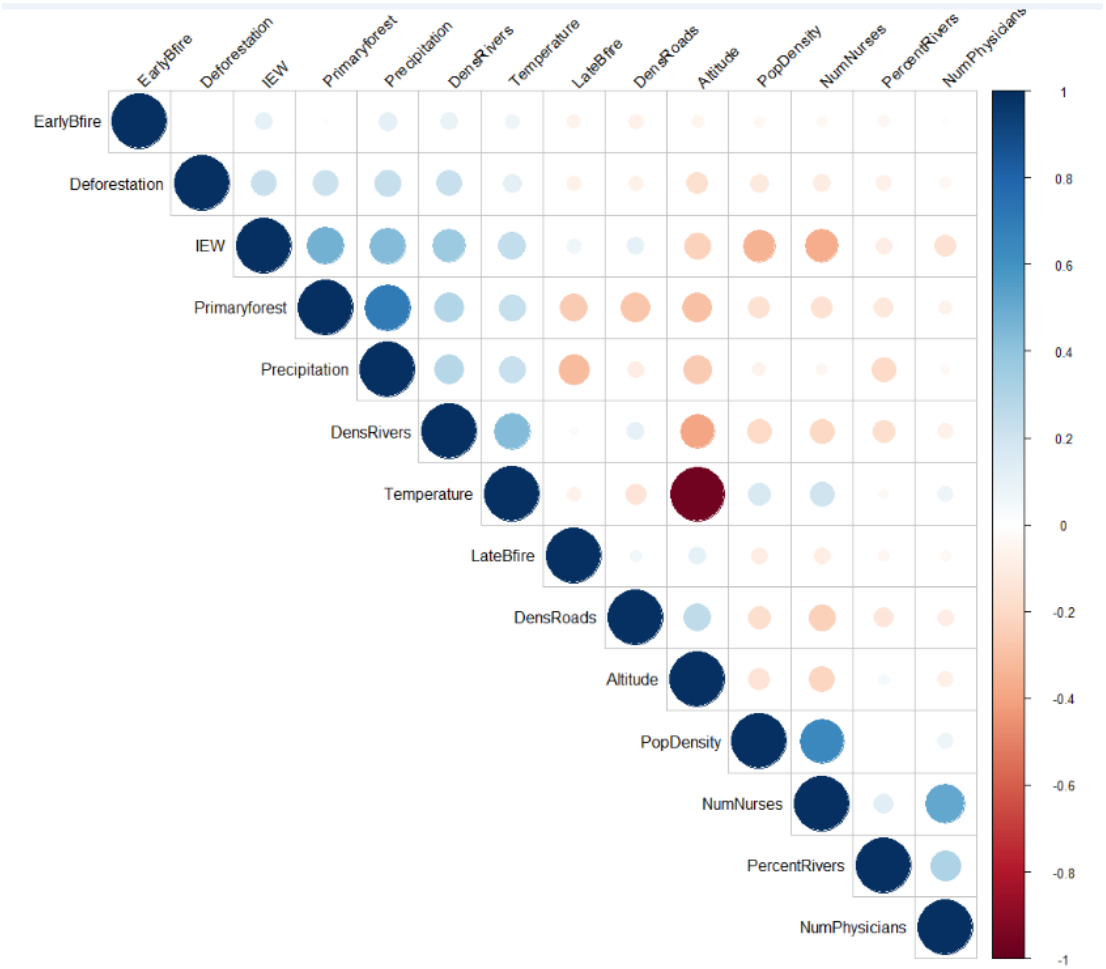


Fig 2. Correlation matrix plot of environmental variables, DRC, 2000-2015 (Source: The figure was created using a free software R® 3.3.2).

Caption: Altitude, mean altitude of Health Zone; Deforestation, proportion of Health Zone with deforestation; DensRivers, average density of rivers for each Health Zone or a proxy for an alternative feeding behavior as bush meat via fishing; DensRoads, average density of roads for each of Health Zone; DRC, Democratic Republic of Congo; EarlyBfire, early bush fires or fires that occurred on the first half of the year or a proxy of the agricultural activities; IEW, Index of economic well-being or a proxy for socioeconomic status (poverty level); LateBfire, late bush fires or fires that occurred on the second half of the year or a proxy of the agricultural activities; NumNurses, number of nurses per 10,000 inhabitants in each Health Zone; NumPhysicians, number of physicians per 100,000 inhabitants in each Health Zone; PercentRivers, proportion of rivers or watercourses for each of Health Zone or a proxy for an alternative feeding behavior as bush meat via fishing; PopDensity, population of each Health Zone divided by its surface area ; Precipitation, Mean annual precipitation of Health Zone; primary forest, Proportion of Health Zone with primary forest; Temperature, Mean annual temperature of Health Zone.

Table 2. Environmental factors associated with Monkeypox incidence in Democratic Republic of Congo from 2000-2015: Incidence Rate Ratios and their 95% credible intervals (CIs) of the covariate effects for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model.

Covariates	IRR [a]	2.5% [b]	97.5% [c]
Primary forest	1.034	1.029	1.040
IEW	1.038	1.031	1.047
Temperature	1.143	1.028	1.261

Caption: DRC, Democratic Republic of Congo; IEW, Index of economic well-being or a proxy for socioeconomic status (poverty level); IRR, Incidence Rate Ratio; primary forest, Proportion of Health Zone with primary forest; MPX, Monkeypox;

Legend: [a] Relative risk of MPX incidence.
[b] Lower limit of Incidence Rate Ratios credible intervals (95%).
[c] Upper limit of Incidence Rate Ratios credible intervals (95%).

Discussion

Our results showed that the primary forest, the IEW and the temperature were positively associated with MPX incidence.
To our knowledge, this ecological study is the first to associate physical environment risk factors with proxies of economic and socio-cultural risk factors of MPX at the scale of all 515 HZ for a 16 years' time period in DRC. It is the also first study performing a Bayesian modeling to explore the relationship between MPX incidences and specific environmental variables by taking into account both the spatial and temporal component of all HZ in the entire country. The Bayesian modeling has the advantage of highlighting the uncertainties (including hyper) related to all the parameters of the model. It also makes it possible to integrate a spatial dependence structure between relative risks into a prior distribution [28] and produces much more robust estimates if the disease is rare [29].
The presence of dense forest in HZ was identified as one of the main key risk factors for the occurrence of MPX cases. This assertion corroborates with other research that showed that MPX cases occurred exclusively in villages situated near the tropical rainforest [6,11,12]. This geographical space promotes the close contact between humans and suspected natural reservoir species during logging, agricultural activities or hunting, increasing the possibilities of zoonotic transmission of MPX [1, 30, 31].
Our results indicate a positive relationship between the poverty state and MPX incidence. In DRC, the most seriously affected regions by MPX are mainly populated by low income people [22]. The conjecture that can be formulated is that the price and easy to access to bush meat increase with the demand and consequently increase occupational hunting time to the low-income villagers.
Temperature was also positively associated with MPX incidence, indeed, MPX occurs mainly in the equatorial and tropical regions of the DRC characterized by high yearly constant temperatures [1, 6].
Our study presented several limitations that where clearly identified and partially resolved for some of it. The use of suspected cases of MPX instead of biologically confirmed cases could induced a significant overestimation of case numbers, thus, crude data were corrected by the Positive Predictive Value (PPV).

This parameter was computed from the biological confirmation data from both HZ with and without active surveillance. The data correction was performed taking into account the surveillance status of the HZ and the periods (2000-2002 Early passive surveillance only, 2003-2009 passive and active surveillance (Sankuru district), 2010-2015 passive and active surveillance (Tshuapa district).

Misdiagnosis based on differential diagnosis with chickenpox could occurred and modified incidences and/or under-reporting or under-screening due to the lack of active surveillance in some HZ could occur (e.g.: irregular sending of the weekly reports, asymptomatic or subclinical forms) and slightly reduce the MPX incidence in limited HZ, nevertheless, both could exceptionally but improbably be differentially distributed among HZ.

The active surveillance could have increased MPX cases in HZ where it has been implemented and could have influenced the obtained results. However, since 1996, the Sankuru District notified the majority of MPX cases in DRC [12] and the biggest reported MPX outbreak (from 1996 to 1997) occurred in this District [7, 8]. The hyperendemicity of this district was highlighted before the implementation of any active surveillance. It is for this raison that the first active surveillance was conducted in this district [12]. The Tshuapa District is the second, where active surveillance was implemented since 2010. It was the one with the Sankuru, which notified the most cases in the DRC before any active surveillance. Hoff et al sowed that the former Equateur province and Kasai Oriental and the Maniema province (where no active surveillance was conducted) had the highest mean incidence from 2001 to 2013. This upward trend remains even after removing the data of the Tshuapa and Sankuru districts [32].

Another limit could be the use of the same growth rate, which could influenced the calculated annual average attacks of HZ. However, this growth rate is the only one used by other DRC studies [12, 32] and is based on the last 1984 census. In lack of focalized population's samplings, it does not seem pertinent to use different corrective rates. The main problem could be the huge population displacements that occurred in eastern of DRC over the last thirty years. However, we believe that this problem seems to be minimized for the MPX because the majority of cases are located in the central and western regions of DRC, and not in the eastern part, which is not greatly affected by this problem. Our study, being ecological, may also be subject to aggregation bias or "ecological fallacy" reducing the possibility of directly transferring the causalities highlighted at the scale of geographical units at the individual level but minimized by integrating potential confounders and unmeasured risk factors into the model [33] and, non-spatial and space random effects were combined in the Bayesian hierarchical model performed in our research.

Missing data (i.e. missing weeks) represented less than 1% of the data set and supplemented by taking an average number form the weeks before and after of the concerned HZ.

Conclusively, the Bayesian modeling of MPX cases, according to specific environmental parameters, showed that physical environment factors need to be complemented by socio- anthropological factors to understand the emergence and persistence of MPX in the DRC. Indeed, socio- anthropological factors as intimate relationships of men and their environment are the drivers to the MPXV risk of exposure. Ultimately, more detailed socio-economic and sociocultural factors, not be collected during this research (i.e. hunting seasonality, frequency vs age and sex, …),

are needed to perform a more accurate predictive model on a larger African scale .

Supporting Information

S1 Checklist. STROBE Checklist. (DOCX)

S1 Dataset. Data file. (XLSX)

S1 Text. R code (PDF)

S2 Text. Bayesian model description. (DOCX)

S1 Fig. Spatial intercept (β1 + ϕ) in posterior median for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model of MPX annual incidence, DRC, 2000-2015. (TIFF) (Source: The Shapefile of 515 HZ was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC) (https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software R® 3.3.2).

S2 Fig. Temporal slopes (α + δ) in posterior median for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model of MPX annual incidence, DRC, 2000-2015. (TIFF) (Source: The Shapefile of 515 HZ was obtained from a free, open, collaborative platform (Common geographical reference of DRC) (https://www.rgc.cd/). The map was created using a free software R® 3.3.2).

S3 Text. Description of spatial intercept (β1 + ϕ) and temporal slopes (α + δ) in posterior median for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model of MPX annual incidence, DRC, 2000-2015 (DOCX)

S1 Table. Posterior median parameter estimates and their 95% credible intervals for the spatio-temporal Bayesian hierarchical model of MPX annual incidence, DRC, 2000-2015. (DOCX)

Acknowledgments

We thank all the members of the Research and Training Unit on the Ecology and Control of Infectious Diseases of the University of Kinshasa and all the members of the Clinical Methodology Center of CHU Besançon in France for helping to the drafting of this article. We also thank the Direction of Disease Control and the National Institute for Biomedical Research for making the data available for this study.

References

1. Arita I, Jezek Z, Ruti K, Khodakevich L. Human Monkeypox: A Newly Emerged Orthopoxvirus Zoonosis in the Tropical Rain Forests of Africa. Am J Trop Med Hyg. 1 juill 1985;34(4):781-9.

2. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. Lancet Infect Dis. janv 2004;4(1):15-25.

3. Magnus P von, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. Acta Pathol Microbiol Scand. 1959;46(2):156-76.

4. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. Bull World Health Organ. 1972;46(5):593-7.

5. Marennikova SS, Šeluhina EM, Mal'ceva NN, Čimiškjan KL, Macevič GR. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. Bull World Health Organ. 1972;46(5):599-611.

6. Khodakevich L, Ježek Z, Messinger D. Monkeypox virus: ecology and public health significance. Bull World Health Organ. 1988;66(6):747-52.

7. Croft DR, Sotir MJ, Williams CJ, Kazmierczak JJ, Wegner MV, Rausch D, et al. Occupational Risks during a Monkeypox Outbreak, Wisconsin, 2003. Emerg Infect Dis. août 2007;13(8):1150-7.

8. Ligon BL. Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. Semin Pediatr Infect Dis. oct 2004;15(4):280-7.

9. Formenty P, Muntasir MO, Damon I, Chowdhary V, Opoka ML, Monimart C, et al. Human Monkeypox Outbreak Caused by Novel Virus Belonging to Congo Basin Clade, Sudan, 2005. Emerg Infect Dis. oct 2010;16(10):1539-45.

10. Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. The Lancet. janv 1986;327(8472):98-9.

11. Fuller T, Thomassen HA, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd-Smith JO, Kisalu NK, et al. Using Remote Sensing to Map the Risk of Human Monkeypox Virus in the Congo Basin. EcoHealth. mars 2010;8(1):14-25.

12. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. Proc Natl Acad Sci. 14 sept 2010;107(37):16262-7.

13. Gonzalez JP, Barbazan P, Baillon F, Capelle J, Chevallier D, Cornet JP, Fournet F, Herbreteau V, Hugot JP, Le Gouilh M et al. Fundamentals, domains, and diffusion of disease emergence: Tools and strategies for a new paradigm. In Tibayrenc M, editors. Encyclopedia of infectious diseases: Modern methodologies. New Jersey, USA, Wiley & Sons, Inc., Hoboken; 2007. pp. 525–568.

14. Ellis CK, Carroll DS, Lash RR, Peterson AT, Damon IK, Malekani J, et al. Ecology and geography of human monkeypox case occurrences across Africa. J Wildl Dis. avr 2012;48(2):335-47.

15. Levine RS, Peterson AT, Yorita KL, Carroll D, Damon IK, Reynolds MG. Ecological Niche and Geographic Distribution of Human Monkeypox in Africa. Awadalla P, éditeur. PLoS ONE. 31 janv 2007;2(1):e176.

16. Nakazawa Y, Lash RR, Carroll DS, Damon IK, Karem KL, Reynolds MG, et al. Mapping Monkeypox Transmission Risk through Time and Space in the Congo Basin. Yukich J, éditeur. PLoS ONE. 5 sept 2013;8(9):e74816.

17. Quiner CA, Moses C, Monroe BP, Nakazawa Y, Doty JB, Hughes CM, et al. Presumptive risk factors for monkeypox in rural communities in the Democratic Republic of the Congo. Yang Y, éditeur. PLOS ONE. 13 févr 2017;12(2):e0168664.

18. Rimoin AW, Alfonso VH, Hoff NA, Doshi RH, Mulembakani P, Kisalu NK, et al. Human Exposure to Wild Animals in the Sankuru Province of the Democratic Republic of the Congo. EcoHealth. sept 2017;14(3):552‑63.

19. Tamfum J-JM, Kabamba J, Likofata J, Katomba J, McCollum AM, Monroe B, et al. Introduction of Monkeypox into a Community and Household: Risk Factors and Zoonotic Reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. Am J Trop Med Hyg. 5 août 2015;93(2):410‑5.

20. Banque Mondiale. Données par pays. 2016. Disponible sur: http://données.banquemondiale.org/pays/CD [consulté le 10 mai 2017]

21. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP) et ICF International. Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013-2014. 2014;

22. Ministère du Plan RDC. Document de la stratégie de croissance et de réduction de la pauvreté (DSCRP1). 2006;

23. Damon IK, Esposito JJ. Poxviruses that infect humans. Man Clin Microbiol Wash Am Soc Microbiol. 2003;1583–91.

24. Institut national de la statistique (Congo). Recensement scientifique de la population, juillet 1984. Caractéristiques démographiques [Internet]. Kinshasa: L'Institut; 1991. Disponible sur: https://catalog.hathitrust.org/Record/010566342 [consulté le 12 janvier 2018]

25. Lee D, Rushworth A, Napier G. Spatio-Temporal Areal Unit Modelling in R with Conditional Autoregressive Priors Using the CARBayesST Package. J Stat Softw. 2017;

26. Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space—time variation in disease risk. Stat Med. 1995;14(21‑22):2433–2443.

27. Leroux BG, Lei X, Breslow N. Estimation of disease rates in small areas: a new mixed model for spatial dependence. In: Statistical models in epidemiology, the environment, and clinical trials. Springer; 2000. p. 179–191.

28. Lawson AB. Statistical methods in spatial epidemiology. John Wiley & Sons; 2013.

29. Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ. Spatial epidemiology: methods and applications. 2000. Oxford: Oxford University Press Google Scholar;

30. Breman JG. Monkeypox: an Emerging Infection for Humans? Emerg Infect 4. 1 janv 2000;45‑67.

31. Ježek Z, Grab B, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M. Clinico-epidemiological features of monkeypox patients with an animal or human source of infection. Bull World Health Organ. 1988;66(4):459-64.

32. Hoff NA, Doshi RH, Colwell B, Kebela-Illunga B, Muyembe-Tamfum JJ, Okitolonda-Wemakoy E, et al. Evolution of a Disease Surveillance System: An Increase in Reporting of Human Monkeypox Disease in the Democratic Republic of the Congo, 2001-2013. IJTDH. 2017; 25(2): 1-10.

33. Wakefield J. Disease mapping and spatial regression with count data. Biostatistics. 2006;8(2):158–183.

CHAPITRE 6

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. Rappel des principaux résultats et leurs limites

1.1. Travaux sur l'élaboration d'un score d'adéquation

Pour évaluer le niveau d'adéquation entre les données de la morbidité rapportée générée par la SIMR et la morbidité réelle en RDC, un score simple et pragmatique, dénommé SIA (*Score of Integrated Disease Surveillance and Response data Adequacy*) a été construit. Il est composé de 12 items regroupés en six dimensions. Cet outil permet de classer les données des maladies sous surveillance hebdomadaire en RDC en 3 catégories : utilisable directement pour la recherche, utilisable pour la recherche après ajustement ou correction et non utilisable pour la recherche. Le MPX a été classé dans la deuxième catégorie. La principale zone d'ombre est l'applicabilité et l'adaptation de cet outil dans les autres pays en voie de développement et pour les maladies à surveillance mensuelle.

De plus, il ne pourrait pas être exclu que certaines informations/items ont manqué et n'ont pas été inclus dans le score élaboré. Cependant, dans l'élaboration du SIA, nous avons utilisé l'information disponible et accessible en RDC et nous avons consulté plusieurs articles à partir de diverses bases de données de disciplines différentes. Cela parait improbable qu'une information/item supplémentaire pourrait grandement affecter la consistance et la validité du score élaboré et modifier les résultats obtenus.

1.2. Travaux sur l'analyse des agrégats spatio-temporels

L'étude de la recherche des agrégats spatio-temporels du MPX en RDC à l'échelle des ZS a montré les résultats suivants :

1°) l'identification du probable espace principal d'endémicité du MPX en RDC dans le continuum écologique allant du district (province) de Sankuru à celui de la Tshuapa avec une tendance évolutive centrifuge dans les districts (provinces) environnants.

2°) la mise en évidence d'une tendance à l'augmentation du nombre de cas et des ZS qui rapportent des cas au fil du temps.

3°) l'identification d'une tendance saisonnière avec une augmentation des cas de juillet en septembre (S33 à S40) pour les périodes 2000-2002 et 2003-2009 et avec un déplacement de cet intervalle au début de l'année en janvier et mars) pour la période 2010-2015 (S3 à S11).

Certaines zones d'ombre persistent encore sur le continuum écologique mis en évidence et la tendance à l'augmentation des cas. Sont-ils le simple reflet de l'impact du dépistage actif effectué dans les Districts du Sankuru et de la Tshuapa ou correspondent-ils à une extension géographique réelle de la maladie ? En outre, aucun cluster n'a été identifié dans les provinces de l'Est de la RDC ni dans le Kongo Central, dont les environnements présentent pourtant des caractères de vulnérabilité favorables au risque d'émergence du MPX. Cela est-il dû à une réelle absence de maladie ou à un déficit de dépistage ou d'identification ? De plus, les facteurs explicatifs de la saisonnalité mise en évidence ainsi que les mécanismes du changement de son intervalle au fil des années demeurent encore mal connus. Il sera important de savoir quel rôle a joué l'amélioration du niveau de surveillance par la surveillance active dans l'émergence de la visibilité de ce continuum écologique entre les districts de Sankuru et de la Tshuapa et la tendance à l'augmentation des cas de MPX au fil des années. En outre, cette recherche n'a pas été capable de répondre à la question si la saisonnalité mise en évidence est-elle consécutive à l'amélioration du rapportage de données pendant cette période (dans ce cas quels facteurs sont-ils susceptibles de l'expliquer ?) ou aux activités de l'homme rythmées selon les saisons, favorisant ainsi transitoirement les contacts Hommes-réservoirs-virus ? L'absence de listes linéaires (données individuelles de chaque patient avec les différentes variables le caractérisant) de MPX n'a pas permis de caractériser le profil des personnes les plus atteintes, qui est très important pour comprendre la saisonnalité d'une maladie.

En outre, les valeurs des incidences ont été calculées sur la base de données des populations issues de projections à partir du dernier recensement démographique de 1984 (Ministère du plan et aménagement du territoire, Institut national de la statistique de la République du Zaïre, 1991) et tous les espaces administratifs sont susceptibles de ne pas avoir connu la valeur moyenne de 3 % de croissance annuelle qui leur est affectée de manière uniforme, et ce d'autant plus dans un pays qui a connu nombreux conflits avec déplacements de population surtout à l'est du pays. D'où la nécessité de garder une certaine réserve quant à la comparabilité des territoires du MPX.

L'utilisation par l'étude des données des cas suspects à la place de ceux confirmés biologiquement nous obligent également à conserver une distance critique vis à vis des résultats et de leur interprétation. Ainsi, pour minimiser ce potentiel biais, les données brutes ont été corrigées à l'aide de la Valeur Prédictive Positive (VPP) selon les périodes et le statut

de la surveillance des ZS. Ce paramètre a été calculé à partir des données des échantillons des prélèvements biologiques en provenance des ZS avec ou sans surveillance active.

L'étude de la recherche des agrégats spatio-temporels comportait aussi les risques de biais de diagnostic clinique avec une possible confusion avec la varicelle essentiellement mais aussi avec d'autres maladies se caractérisant par les éruptions cutanées vésiculo-pustuleuses comme la dermatite allergique, l'eczéma herpétique, les dermatites herpétiformes, les dermatites varioliques causées par les Rickettsies et le *molluscum contagiosum* (Breman, 2000; Di Giulio and Eckburg, 2004). Ces erreurs de diagnostic pourraient légèrement augmenter ou réduire les incidences calculées. Cependant, il parait improbable que ces erreurs de diagnostic ont été distribuées différemment parmi les ZS.

Il serait également possible que nos données ont été sujettes au problème de sous-reportage ou sous-dépistage consécutif à l'absence de la surveillance active dans certaines ZS. En effet, certaines structures pourraient ne pas envoyer régulièrement leurs rapports hebdomadaires et cette maladie peut parfois survenir sous les formes asymptomatiques indétectables par la surveillance syndromique. Cependant, il parait peu probable que ce problème a concerné plus certaines ZS que d'autres. En outre, les clusters spatiaux identifiés correspondent à la distribution spatiale préférentiellement à proximité des forêts denses tels que trouvés dans d'autres études (Ellis et al., 2012; Hoff et al., 2017; Levine et al., 2007; Rimoin et al., 2010).

Un biais de détection probable pourrait être induit suite à l'implémentation dans la surveillance active du MPX dans les ZS de certains districts sanitaires. En effet, la surveillance du MPX a été organisée différemment : la surveillance passive dans toutes les ZS de 2000 à 2002, la surveillance active dans les ZS de Sankuru combinée à la surveillance passive pour toutes les autres ZS de 2003 à 2009 et la surveillance active dans les ZS de la Tshuapa combinée à la surveillance passive pour toutes les autres ZS de 2010 à ce jour. Pour minimiser ce biais, la période de l'étude a été subdivisée en trois sous-périodes (2000-2002, 2003-2009 et 2010-2015) qui pourraient être beaucoup plus homogènes en tenant compte du type de la surveillance implémentée.

Notre base de données contenait également des lignes de semaines manquantes. Ces données constituaient moins de 1 % de la base entière et elles ont été complétées en faisant la moyenne des cas de la semaine précédente et de la semaine suivant la ligne concernée.

La sélection des clusters identifiés pouvait être influencée par l'utilisation par défaut de la valeur de la taille maximale de la fenêtre de balayage égale ou inférieure à 50 % de la population à risque ou à la moitié de la période de l'étude. Avec cette valeur, la méthode d'hiérarchisation de SatScan tend à sélectionner les clusters beaucoup plus volumineux que ceux de petite taille (Chen et al., 2008; Ribeiro and Costa, 2012; Sherman et al., 2014). Cette limite a été prise en compte par l'utilisation du coefficient de Gini, qui même en travaillant avec des valeurs fixes, va explorer et adapter la taille maximale de chaque cluster identifié (c'est-à-dire à 5, 10, 20 et 50 %). Ce coefficient est le plus adapté pour identifier la meilleure des clusters détectés et ne vas retenir que les clusters significatifs dont coefficient de Gini est vrai (Han et al., 2016).

Certains auteurs ont montré que quelques inexactitudes telles que les erreurs des emplacements de villages, de routes, et de rivières et de limites administratives pourraient affecter la détermination du centroïde du Shapefile et par conséquent, affecter l'analyse spatiale (Barau et al., 2014). Pour minimiser ces erreurs, notre étude a utilisé le Shapefile officiel de 515 ZS de la RDC.

1.3. Travaux sur le développement d'un modèle spatio-temporel explicatif

La modélisation des cas de MPX en fonction des paramètres environnementaux a permis de mettre en évidence certains facteurs explicatifs des variations spatiotemporelles d'incidence du MPX. Cette maladie s'exprime de manière préférentielle dans les ZS majoritairement couvertes par la forêt dense, occupées par des populations économiquement défavorisées et caractérisées par des températures moyennes élevées. Le modèle Bayésien implémenté a plus intégré les facteurs d'exposition (ou facteurs environnementaux propices à l'émergence du MPX) et de sensibilité (facteurs de susceptibilité des populations d'une ZS pour l'émergence du MPX) que les facteurs d'adaptation ou de résilience (ensemble des structures sanitaires et des moyens médicaux présents dans la ZS pour lutter contre le MPX) de chaque ZS. Par-conséquent, le degré de vulnérabilité de chaque ZS à l'émergence du MPX ne peut être connu. De plus, l'étude n'a pas intégré à ce stade dans le modèle certains facteurs socio-économiques et socio-culturels plus détaillés (quantité annuelle de la viande de brousse, saisonnalité de la chasse, fréquence par rapport à l'âge et le sexe, etc.). Cela n'a pas permis afin de réaliser un modèle prédictif plus précis.

Les limites en rapport avec la nature de données épidémiologiques et l'influence de l'implémentation de la surveillance active dans certains districts (décrites dans le deuxième résultat) concernent aussi ce troisième résultat. Les limites sur la qualité des données des variables environnementales utilisées nous obligent à conserver une distance critique vis à vis des résultats et de leur interprétation de cette dernière partie du travail.

2. Discussion générale

2.1. Données de la SIMR : une source indéniable pour améliorer la recherche en Santé Publique en Afrique et dans les pays en voie de développement.

Un de principaux freins au développement de la recherche en Afrique est le manque criant de données fiables. L'insuffisance du budget alloué à la recherche dans ces pays ne permet pas l'organisation des enquêtes pour la collecte de données de très bonne qualité (Makosso, 2006; Niang, 2005). Or, depuis le début de son implémentation en 1998, la SIMR a permis de générer une masse importante de données en Afrique en général et en RDC en particulier. Ce type de données utiles à la planification des activités, constituent la principale source d'informations sanitaires souvent disponibles dans les pays en voie de développement (Fenech, 1995).

Au-delà des besoins de planifications, l'utilisation les données générées par la SIMR à des fins de recherches pourrait être largement envisagée, en premier pour analyser la dynamique spatiale et temporelle des maladies. Cependant, comme il existe des écarts entre ces données et la morbidité réelle (Fassin et al., 1991 ; Fenech, 1995 ; Dauphinot et al., 2006), l'utilisation des données de la SIMR pour la recherche et la Santé Publique devrait être précédée par la mise en œuvre d'une méthodologie pour la validation de leur qualité (Fassin et al., 1991; Fenech, 1995). Le SIA (*Score of Integrated Disease Surveillance and Response data Adequacy*), outil élaboré pendant le premier chapitre de cette thèse, apporte les fondements scientifiques pour l'utilisation pour la recherche et non des données de 15 maladies sous surveillance hebdomadaire en RDC en particulier et dans les pays en voie de développement en général.

La production scientifique d'un chercheur est tributaire en grande partie des données mises à sa disposition. Le SIA a le mérite de clarifier le niveau de validité estimé d'une masse considérable de données immédiatement disponibles à des fins de vigilance épidémiologique mais également de recherche scientifique. L'efficacité d'actions de santé basée sur les résultats issus de la recherche utilisant les données de la SIMR a été illustrée par le changement de la politique nationale du choléra en RDC (Muyembe et al., 2013) à travers la recherche éco-épidémiologique sur le choléra menée en RDC (Bompangue et al., 2009; Bompangue et al., 2011).

L'organisation de la recherche « à moindre coût » avec les données de la SIMR permettra de soutenir la publication scientifique en Afrique et de mettre en place les instruments structurants de la communication écrite : les revues et les périodiques nationaux. Le SIA pourra également aider dans la mise en place des observatoires de données pour l'alerte et la surveillance sanitaire en orientant le choix des maladies selon la classification proposée par le SIA.

2.2. Une rationalisation du travail des infirmiers par la révision de la SIMR

Les systèmes de santé dans les pays africains sont caractérisés par un nombre insuffisant des infrastructures et du personnel soignant et ces disparités sont encore très accentuées en milieu rural (Niang, 2008). Cette insuffisance des effectifs serait à la base de l'augmentation la charge du travail des infirmiers en Afrique. La carence en professionnel de santé et la surcharge de travail impacterait négativement la qualité des soins administrés aux patients. Cette situation conduirait les infirmiers à consacrer moins de temps à chaque patient et cela augmenterait les erreurs médicales conduisant à une mauvaise prise en charge de patients (Lawin et al., 2015).

A part l'administration des soins et la prise en charge des patients, les infirmiers doivent également s'occuper d'autres tâches comme la SIMR. Selon cette stratégie, les infirmiers des Centres de Santé (CS) sont chargés d'enregistrer chaque semaine les cas des maladies sous surveillance et des états de santé prioritaires sur base des définitions de cas standard. Ensuite, ces données sont rapportées au Bureau Central de la Zone de Santé (BCZS) (Ministère de la Santé de la RD Congo, 2012; Ministère de la Santé de la RD Congo, 2003).

Cependant, le SIA a mis en évidence que certaines maladies surveillées hebdomadairement (le paludisme, la fièvre typhoïde, et la rage) avaient une très faible adéquation pour les besoins de recherche. La surveillance de ces maladies, telle que réalisée actuellement, n'est pas efficiente car les données collectées par les structures sanitaires ne correspondent pas à la distribution spatiale et temporelle de ces pathologies dans la communauté et ne pourront pas, par conséquent, orienter les décideurs vers la mise en place d'activités de lutte et de prévention efficaces.

Pour ces maladies, nous suggérons qu'il serait judicieux de repenser un autre type de surveillance dans le but de l'améliorer et d'alléger le travail des infirmiers. En attendant la

révision de la SIMR, ces maladies, à l'état actuel de leur collecte, ne sont pas utilisables pour des besoins de recherche mais elles peuvent être utilisées pour d'autres usages. Par exemple, le paludisme est souvent utilisé comme un indicateur de fonctionnalité du système de santé et du système de surveillance dans les zones hyper-endémiques de cette pathologie.

2.3. Le MPX : une zoonose inégalement distribuée spatialement face à ses dynamiques

Ainsi en considérant la distribution spatiale, il ressort que la majorité des ZS touchées par le MPX sont localisées dans la forêt équatoriale de la cuvette centrale du Bassin du Congo. La question que soulève cette observation est de savoir s'il s'agit de l'espace le plus adéquat du point de vue de la biologie du virus et/ou de son réservoir, ou s'il s'agit de l'espace dans lequel les contacts homme/ réservoir / virus sont les mieux favorisés créant ainsi les espaces partagés (Hervouët et al., 2004) dont la mise en évidence permet d'identifier le risque. Cette question ne peut être abordée qu'au travers d'une étude prenant en compte la spécificité de lieux et de pratiques des populations afin de hiérarchiser les facteurs intervenant dans la discrétisation du risque et dans l'augmentation de l'incidence des cas rapportés de MPX en RDC.

La localisation préférentielle des cas de MPX dans la forêt dense, déjà décrite par d'autres chercheurs, fait de cet espace géographique le plus favorable au développement des échanges animal-homme du Virus de MPX (Arita et al., 1985; Breman, 2000; Jezek et al., 1988; Khodakevich et al., 1988; Rimoin et al., 2010).

Plusieurs auteurs ont montré l'importance de la destruction des habitats naturels, de l'occupation de nouveaux habitas plus proche des zones forestières, de la déforestation dans un objectif agricole ou d'exploitation forestière dans le développement des zoonoses (Jones et al., 2008; Wolfe et al., 2005; Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005) En RDC et dans le bassin du Congo, l'émergence du MPX et d'autres zoonoses (comme la maladie à virus à Ebola) est tributaire en grande partie de la pratique de la chasse et la commercialisation de la viande de brousse (Hoff et al., 2017 ; Kantele et al., 2016; Rimoin et al., 2017; Rimoin et al. 2010).

L'explosion démographique, la crise économique et les valeurs culturelles liées à la consommation de la viande de brousse sont les principales causes de la forte demande de la viande de brousse par les centres urbains dans les pays d'Afrique Centrale. (Puit et al., 2004).

Les villes de l'Afrique Centrale, comme ailleurs dans tout le continent, se sont caractérisées par une croissance démographique exponentielle. La ville de Kinshasa, peuplée d'un moins d'un million d'habitants à l'accession du pays à l'indépendance est devenue en 50 ans une mégapole de près de 10 000 000 d'habitants (Munkuamo et al., 2015). Une partie de l'alimentation de citadins est assurée par l'approvisionnement de la viande de brousse à partir des milieux ruraux. Plusieurs études ont montré que la viande de brousse constitue une des principales sources de protéines animales pour l'alimentation des ménages de grandes agglomérations du bassin du Congo (Kümpel et al., 2010; Van Vliet et al., 2012). Cette demande draine une très forte quantité de viande et maintient à flot ce marché en plein essor (Mbete, 2012). La consommation de la viande de brousse est également renforcée par l'attachement culturel qu'ont gardé la majorité de citadins envers leur régime alimentaire traditionnel. En maintenant un tel mode d'alimentation, ils montrent la force des relations qu'ils entretiennent entre eux et leur origine géographique (Kümpel et al., 2010; Meridjen, 2005; Van Vliet et al., 2012). De plus, la crise économique, ayant frappé de plein fouet la plupart de pays africains ces dernières années, a contribué à la paupérisation de la grande majorité de la population et l'augmentation du taux de chômage. Cela a obligé les jeunes gens de moins de trente ans, surtout de sexe féminin, de s'impliquer davantage dans la chaîne de commercialisation de la viande de brousse (Mbete, 2012) .

Cette pratique intensive de la chasse utilise de plus en plus de méthodes modernes. Au piégeage, qui est la forme la plus commune de chasse utilisée, est actuellement associée l'utilisation des fusils (Fa et al., 2000; Mbete, 2012). Les bruits causés par ces armes feraient fuir les animaux dans les profondeurs de la forêt équatoriale. Les chasseurs seraient ainsi obligés de parcourir dans la forêt de très longues distances avant d'attraper les gibiers et pourraient entrer en contact avec de nouvelles formes de virus dont le VMPX.

La pratique de la chasse et la commercialisation de la viande de brousse ne sont pas dénuées de risques et peuvent comporter de risques sanitaires majeurs. En effet, les animaux sauvages peuvent constituer des réservoirs importants d'agents pathogènes qui peuvent émerger et contaminer l'homme dont le MPX (Chastel and Charmot, 2004; Nolen et al., 2015; Quiner et al., 2017). Pendant ces 80 dernières années, il a été observé l'apparition de près de 400 nouvelles maladies infectieuses parmi lesquelles 75 % sont d'origine animale (Jones et al., 2008). Le risque zoonotique est considéré comme croissant, suite à une circulation rapide des

agents infectieux et parasitaires entre les animaux sauvages et domestiques(Woolhouse and Gowtage-Sequeria, 2005).

A l'intérieur même de cet espace géographique a aussi été observé une inégalité de distribution avec des zones plus touchées et des zones moins touchées. Les districts de Sankuru et de Tshuapa concentrent à eux seuls près de 35 % de tous les cas rapportés. Concernant l'impact de l'amélioration de la surveillance épidémiologique sur la dynamique du MPX dans ces deux districts, il importe de s'interroger sur la part de l'impact de l'accès aux soins et de l'effort du dépistage sur la traduction spatiale de la réalité de cette pathologie. Quelle proportion de cas rapportés dans ces deux districts, pourrait être attribuée de façon légitime à l'impact du programme spécifique de dépistage actif du MPX, qui y a été implémenté.

L'étude a probablement mis en évidence le principal espace d'endémicité du MPX en RDC dans le continuum écologique allant du district (province) de Sankuru à celui de la Tshuapa avec une tendance évolutive centrifuge dans les districts (provinces) environnants (Equateur, Maï-Ndombe, Kasaï Occidental, Mongala, Nord Ubangi, Kasaï Oriental, and Tshopo). Ce continuum abrite les plus importantes réserves animales de RDC (Parc de la Salonga, qui s'étend sur et au-delà des deux districts sus cités). C'est donc probablement à travers les flux migratoires des populations animales et humaines, des modifications des rapports entre l'homme et l'environnement que de nouveaux foyers seraient en train d'apparaître ou pourrait apparaître. Des études ultérieures sur la phylogénie des VMPX dans ces régions seront utiles pour confirmer ou non l'hypothèse de ce foyer épicentre unique de départ.

En outre, très peu de cas ont été rapportés dans certaines provinces de l'Est de la RDC et celle du Kongo Central, dont les environnements présentent pourtant des caractères de vulnérabilité favorables au risque d'émergence du MPX (présence de la forêt dense). Un des points communs qui ressort du décryptage des 15 % des zones touchées par le MPX en RDC est la présence majoritaire dans tout cet espace géographique d'un grand groupe ethnique, les « Anamongo » (De Saint Moulin, 2003) connus pour leur lien étroit avec la forêt, la pratique quasi exclusive de la chasse (principale activité économique) et la consommation quasi exclusive de gibier. Ce résultat suggère que le mode de vie des populations et leur relation à l'environnement jouerait un rôle majeur dans les mécanismes de transmission et d'émergence du MPX. Aussi, il peut être légitime de faire l'hypothèse qu'une modification du mode de vie

des populations dans d'autres zones forestières de la RDC comme le Sud-Ouest du Bas-Congo (district du Bas-Fleuve), le Katanga (district du Haut Lomami), les deux Kivu (autour des parcs naturels de Virunga, Kahuzi-Biega) pourrait conduire à l'émergence du MPX dans ces régions.

2.4. Augmentation du MPX au fil des années : une extension de la maladie ou une amélioration de la surveillance ?

Cette étude a aussi confirmé la tendance à l'augmentation de la fréquence des épidémies et des contaminations humaines au MPX constatées ces dernières années (Fuller et al., 2010; Hoff et al., 2017a; Rimoin et al., 2010). Cette tendance à l'augmentation des cas de MPX pourrait-être due à l'amélioration et à la maturation du système de surveillance des maladies en RDC, à l'apparition de nouveaux foyers de la maladie ou à l'extension des foyers originels.

Certaines recherches ont montré que la mise en place d'un système de surveillance active pouvait s'accompagner de l'augmentation de l'incidence du MPX. C'est ainsi que sur les 338 cas de MPX répertoriés en RDC de 1970 à 1986, 90 % ont été dépistés pendant la période de la surveillance intensive de MPX organisée par l'OMS en RDC de 1981 à 1986 (Arita et al., 1985; Ježek and Fenner, 1988).

Cependant, dans notre étude, cette tendance à l'augmentation des cas du MPX dans le dernier millénaire ne peut pas seulement être attribuée à une amélioration du système de surveillance. En faveur de cette hypothèse plaide un travail réalisé avec les mêmes données de MPX en RDC (Hoff et al., 2017a). Cette étude a mis en évidence une augmentation de l'incidence estimée du MPX de plus de 4 fois entre 2001 et 2013 comparativement à celles du tétanos néonatal et de la Paralysie Flasque Aigüe (PFA) et la plus grande augmentation a été observée pendant la période stable de la SIMR de la RDC (2008-2013). Ces deux maladies ont été utilisées car elles sont caractérisées par de taux de rapportage constants, étant respectivement des maladies sous élimination et sous éradication, elles bénéficient de la même pression de la surveillance grâce aux appuis de l'OMS. Si cette augmentation de l'incidence était simplement due à l'amélioration de la SIMR, les mêmes proportions d'augmentation d'incidences devraient-être normalement observées pour les deux autres maladies. En outre, la même étude a montré une augmentation de près de 3 % du nombre de ZS, rapportant au moins un cas de MPX en RDC de 2008 à 2013. Cet accroissement est plus en faveur d'une augmentation de la distribution géographique de la maladie qu'à une simple amélioration de

la surveillance. Notre étude a aussi mis en évidence que la proportion des ZS, rapportant au moins un cas de MPX avait augmenté de 0,206 (67/325) en 2000 à 0,339 (175/515) en 2009 et à 0,359 (185/515) en 2015 (rate ratio test, P-value= 1.068 10^{-5}).

A part la forte demande en viande de brousse, la croissance du nombre de personnes immuno-naïves et la perte de l'immunité parmi les personnes précédemment vaccinées sont régulièrement incriminés dans la recrudescence des cas de MPX en RDC (Kantele et al., 2016). L'étude des épidémies récentes de MPX montre que plus de 90 % de patients atteints par la maladie sont des sujets jeunes, nés après 1980 et n'ayant pas été vacciné contre la variole, qui conférait 75 % d'immunité croisée contre cette maladie (Arita et al., 1985; Ježek et al., 1988; Reynolds and Damon, 2012; Rimoin et al., 2010).

Cette augmentation des cas de MPX peut également être liée à un changement lent mais évident du mode de transmission de la maladie. En effet, certains auteurs ont fait remarquer la tendance au passage d'une transmission primaire animale majoritaire (79 % des cas totaux lors de premières épidémies) vers une transmission majoritairement interhumaine (environ 78 % observée pendant l'épidémie de Katako-Kombe) (Mukinda et al., 1997; Rimoin et al., 2010).

2.5. La saisonnalité du MPX mise en évidence en RDC est-elle consécutive à l'amélioration du rapportage de données ou aux activités rythmées de l'homme selon les saisons ?

La saisonnalité mise en évidence dans les données du MPX dans notre étude pouvait être reliée à la maladie ou consécutive à l'amélioration du rapportage de données du système de surveillance pendant la période concernée. Pour répondre à cette question, une analyse supplémentaire a été réalisée pour la recherche des agrégats temporels de deux autres maladies de la SIMR : le tétanos néonatal et la Paralysie Flasque Aigüe (PFA) dans les deux districts endémiques de Sankuru et de la Tshuapa. Les résultats obtenus ne sont pas en faveur d'une influence considérable d'une amélioration potentielle du rapportage de données : une légère augmentation des cas pendant d'autres saisons de ces deux maladies et très différente de celle trouvée pour le MPX dans les deux districts et pendant les trois périodes de l'étude. L'hypothèse selon laquelle la saisonnalité trouvée dans les données du MPX pourrait-être expliquée par l'amélioration du rapportage de données suite à l'amélioration de la praticabilité des routes pendant la saison sèche parait improbable. Les pics des cas de MPX ont été

observés de juillet à août de 2000 à 2009 et de janvier à mars de 2010 à 2015. La majorité des cas rapportés de MPX étaient localisés dans la zone équatoriale et dans la zone tropicale sud durant la période 2000-2009, tandis que durant la dernière période de l'étude (2010-2015), ils étaient plus localisés dans la zone équatoriale et la zone tropicale nord. Pendant la période 2000-2009, le cluster temporel principal était détecté entre juillet et septembre. Cette période coïncide avec la saison sèche de la zone tropicale sud (qui s'étend de mai à septembre) (Tsalefac et al., 2015). Au cours de la période 2010-2015, le cluster temporel principal était survenu entre janvier et mars. Cette période coïncide avec la saison sèche de la zone tropicale nord (qui va de décembre à mars) (Tsalefac et al., 2015). En outre, quelles que soient la période et la zone tropicale, les taux d'attaque annuels moyens étaient toujours plus élevés pendant la saison sèche que pendant la saison des pluies. Ainsi, cette saisonnalité, survenant durant deux intervalles de temps différents pendant notre recherche, pourrait être expliquée par la conjonction de : i) la migration du centre de gravité de la maladie du sud vers le nord au fil des années et ii) une augmentation saisonnière des cas pendant la saison sèche. Cette tendance à l'augmentation saisonnière des cas pendant la grande saison sèche a également été observée par plusieurs autres études (Arita et al., 1985; Control and (CDC, 1997; Meyer et al., 2002). L'hypothèse que nous pourrons avancer est que cette situation pourrait être consécutive à une augmentation des contacts entre l'homme et les animaux sauvages et pendant ces périodes précises, certaines activités communautaires pourraient être organisées régulièrement (augmentation de la chasse durant les périodes de célébration ou pour satisfaire une forte demande de la viande de brousse pour la commercialisation pendant ces périodes, les activités agricoles ou de pêches de masse, etc.). Toutes ces situations augmenteraient l'exposition de l'homme au réservoir animal et par-conséquent, cela augmenterait également le nombre des cas de la maladie (Kantele et al., 2016; Rimoin et al., 2010).

3. Perspectives de recherche

Etendre le SIA pour les autres régions africaines et les autres pays en voie de développement ainsi que pour les maladies à surveillance mensuelle

Comme chaque région africaine est caractérisée par certaines maladies prioritaires spécifiques, il sera opportun d'adapter le SIA selon le contexte épidémiologique et le standardiser pour toute la région. Le même travail peut également être réalisé dans d'autres pays en voie de développement ayant comme base la SIMR pour surveiller les états de santé prioritaires.

Le SIA pourrait également être adapté aux maladies chroniques ou certains états de santé qui sont en surveillance mensuelle. Il faudra alors trouver d'autres items, qui seront conformes aux objectifs assignés dans ce type de surveillance.

Améliorer la collecte de données de la surveillance du MPX en RDC

Pour les recherches futures, la collecte de données du MPX pourrait être améliorée par l'installation d'un système spécifique de la surveillance du MPX **à base de quelques sites sentinelles** en RDC. Cette surveillance serait basée sur les caractéristiques de risque environnementales de l'émergence du MPX dans les ZS. Ce système devrait être installé conformément à une typologie des ZS : endémicité élevée, endémicité moyenne, endémicité faible et dans les ZS n'ayant jamais reporté les cas mais avec présence de facteurs de risque environnementaux de l'émergence du MPX. Ce système comprendrait entre autre : l'installation de registres de collecte de données individuelles de patients suspects de MPX (**surveillance épidémiologique**), l'intensification de la formation du personnel de soins pour améliorer leur capacité de diagnostic du MPX, la mise en place d'un système de surveillance biologique renforcé et systématique (**surveillance microbiologique**). A ces deux surveillances serait ajoutée u**ne surveillance socio-anthropologique ou de mode de vie** des populations pour comprendre les facteurs d'exposition et de protection contre cette maladie.

Mettre en évidence la circulation du virus du MPX dans les populations des ZS ne notifiant pas de cas

Plusieurs provinces de la RDC possèdent les caractéristiques de risque environnementales pour l'émergence du MPX mais qui ne notifient pas les cas. L'hypothèse à explorer est de vérifier si ce constat est consécutif à l'absence réelle de la maladie ou à un déficit de diagnostic. Cette situation concerne le Nord et le Sud Kivu dont les premiers cas de MPX ont été notifiés en 2011. La province du Kongo Central avec la forêt du Mayombe peut aussi être considérée dans cette catégorie. Pour anticiper une émergence potentielle, nous préconisons l'organisation des études des séroprévalences dans ces parties du pays. Ces enquêtes permettront de déterminer la prévalence des anticorps spécifiques du MPX dans les communautés et pourront orienter les actions à mettre en place pour la prévention contre cette maladie.

Elucider les facteurs explicatifs de la saisonnalité du MPX en RDC

Cette étude a mis en évidence un caractère saisonnier dans l'augmentation des cas du MPX en RDC et l'intervalle de cette saisonnalité change au fil des années. Pour mieux élucider ce problème, nous suggérons d'analyser les séries temporelles à la recherche d'un déterminisme saisonnier à l'échelle fine des ZS ou des aires de santé en utilisant les algorithmes de Cleveland et all. (Cleveland et al., 1990) Cette méthode consiste à décomposer les séries en une tendance générale, une composante, saisonnière et en résidus ou bruit blanc. En outre, le profil des personnes les plus atteintes pourrait aussi être étudié à partir des listes linéaires des patients. Nous proposerons également de conduire des études socio-anthropologiques. Ces travaux permettront d'apporter les éclairages sur les facteurs socioculturels qui déterminent les comportements des hommes, les exposant ou les protégeant contre le même phénomène morbide. Ces études socio-anthropologiques pourraient être associées à des études séro-épidémiologiques, cliniques, géographiques, phylogéniques des souches, voire des campanes de piégeage de faune sauvage dans les zones les plus concernées.

Etudier les autres facteurs explicatifs des hétérogénéités spatio-temporelles de la distribution des cas de MPX en RDC

Le modèle Bayésien développé a plus utilisé les indicateurs d'exposition environnementale favorisant la survie de l'agent pathogène et les indicateurs de sensibilité (déterminant le degré d'affectation positive ou négative d'une ZS par une exposition donnée comme la densité de la population). Mais face à l'exposition et à la sensibilité, chaque ZS possède les indicateurs d'adaptation, qui sont des structures et des activités pour prévenir et riposter contre une maladie. Une ZS peut-être largement exposée mais si elle a de bons indicateurs d'adaptation, l'émergence des épidémies sera atténuée et ne sera pas une ZS prioritaire. Cependant, très peu d'indicateurs d'adaptation (à l'exception du nombre de médecins et des infirmiers par ZS) ont été intégrés dans le modèle. Des études ultérieures seront nécessaires pour répertorier les autres indicateurs d'adaptation pour permettre de caractériser et hiérarchiser les provinces et les ZS selon leur degré de vulnérabilité pour orienter les actions de lutte.

En outre, cette recherche a d'abord implémenté un modèle spatio-temporel explicatif par l'identification de certains facteurs environnementaux de risque à l'échelle d'un seul pays la RDC. Cependant, plusieurs variables ont été utilisées sous forme de proxy et certaines informations très détaillées n'ont pas pu être collectées (quantité annuelle de la viande de brousse, saisonnalité de la chasse, fréquence par rapport à l'âge et le sexe, etc.). Une nouvelle étape constituera à recueillir toutes ces données et à développer, cette fois-ci, un modèle prédictif de l'émergence du MPX à une échelle beaucoup plus grande que la RDC.

4. Recommandations opérationnelles

4.1. Utilisation du SIA pour les prochaines recherches en RDC.

Compte tenu de sa simplicité, nous recommandons l'utilisation du SIA pour les prochaines recherches basées sur les données générées par la SIMR en RDC. La classification réalisée par le SIA pour les 15 maladies à notification hebdomadaire par la SIMR en RDC facilitera l'orientation sur leur utilisation ou pas pour la recherche.

4.2. Mise en place d'un projet de lutte contre le MPX dans les districts hyper-endémiques

Cette recherche a permis de faire le ciblage des districts (provinces) hyper-endémiques du MPX en RDC et l'implémentation d'un projet de lutte dans ces zones permettra de réduire sensiblement cette maladie. Ce projet de lutte devra être composé des axes suivants :

4.2.1. Renforcement de la surveillance épidémiologique

Dans ces districts hyper-endémiques, nous conseillons d'associer la surveillance à base communautaire à la surveillance passive classiquement mise en place en RDC. Cette surveillance pourrait être réalisée à partir de Relais Communautaires (RECO) qui, à partir des définitions simplifiées des cas, pourront orienter les cas suspects de MPX dans les structures sanitaires.

4.2.2. Renforcement des capacités (formation et équipement) du personnel soignant dans les ZS avec présence de facteurs de risque environnementaux de l'émergence du MPX

Le personnel soignant de ces ZS doit être formé sur la connaissance des facteurs de risque de cette maladie, le diagnostic, le traitement, l'isolation et le suivi des contacts des patients du MPX. Les équipements de protection (masques, gants, blouses) et les matériels de prélèvement doivent être rendus disponibles dans ces structures sanitaires.

4.2.3. Intensification des campagnes de sensibilisation et d'éducation sanitaire

Les activités de sensibilisation doivent-être ciblées. Elles doivent d'abord être menées dans les écoles des villages endémiques. En effet, ce sont les sujets nés après 1980, dont les enfants à l'âge scolaire, qui sont les plus touchés par le MPX car ils n'ont bénéficié le vaccin contre la variole qui attribuait une immunité croisée contre cette maladie. Les agents sanitaires doivent

leur appendre comment se protéger contre le MPX. Ensuite, ces activités doivent être intensifiées pendant les activités communautaires périodiques de masse (intensification de la chasse pendant les périodes de fête, l'agriculture, etc.), susceptibles d'augmenter l'exposition de l'homme au réservoir animal et, par-conséquent, augmentant également les risques la maladie. Ces situations semblent être à la base de l'augmentation périodique des cas de MPX observée en RDC pendant cette étude. Enfin, la sensibilisation doit également être réalisée auprès des équipes sanitaires des ZS sans rapportage régulier de cas mais avec présence de facteurs de risque environnementaux (le Kongo Central dans le Mayombe, le Nord et le Sud Kivu) sur les risques potentiels d'émergence du MPX dans ces provinces.

4.2.4. Renforcement de la prise en charge des cas

A part le renforcement des capacités du personnel soignant sur le traitement des cas de MPX, nous recommandons également de doter ces structures sanitaires des kits de médicaments adaptés pour la prise en charge des cas surtout dans les ZS hyper-endémique afin de contribuer à réduction de la mortalité de cette maladie.

Références bibliographiques

Abellan, J.J., Richardson, S., Best, N., 2008. Use of space–time models to investigate the stability of patterns of disease. Environ. Health Perspect. 116, 1111.

Aday, L.A., Andersen, R., 1974. A framework for the study of access to medical care. Health Serv. Res. 9, 208.

Aïach, P., 1986. Approche sociologique des données de morbidité. Sci. Soc. Santé 4, 75–95.

Andersen, R.M., 1995. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? J. Health Soc. Behav. 1–10.

Anderson, N.H., Titterington, D.M., 1997. Some methods for investigating spatial clustering, with epidemiological applications. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. 160, 87–105.

Anselin, L., 1995. Local indicators of spatial association—LISA. Geogr. Anal. 27, 93–115.

Arita, I., Jezek, Z., Ruti, K., Khodakevich, L., 1985. Human Monkeypox: A Newly Emerged Orthopoxvirus Zoonosis in the Tropical Rain Forests of Africa. Am. J. Trop. Med. Hyg. 34, 781–789. https://doi.org/10.4269/ajtmh.1985.34.781

Assuncao, R.M., Reis, E.A., 1999. A new proposal to adjust Moran's I for population density. Stat. Med. 18, 2147–2162.

Auvin, S., Catteau, B., Ganga-Zandzou, P.-S., Ythier, H., 2002. Atypical varicella with palm and sole involvement. Int. J. Dermatol. 41, 903–905.

Bakis, H., 1990. Communications et territoires: Colloque international. Documentation Française.

Barau, I., Zubairu, M., Mwanza, M.N., Seaman, V.Y., 2014. Improving polio vaccination coverage in Nigeria through the use of geographic information system technology. J. Infect. Dis. 210, S102–S110.

Bayer-Garner, I.B., 2005. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. J. Cutan. Pathol. 32, 28–34.

Beaux, P., Jezek, Z., Grab, B., Dixon, H., 1988. Le potentiel de transmission du virus de Monkeypox dans les populations humaines. Am J Epidemiol 17, 643–650.

Becker, M.H., Maiman, L.A., 1983. Models of health-related behavior. Nueva York, The Free Press.

Bernardinelli, L., Clayton, D., Pascutto, C., Montomoli, C., Ghislandi, M., Songini, M., 1995. Bayesian analysis of space—time variation in disease risk. Stat. Med. 14, 2433–2443.

Bernier, M.O., Gregoire, E., Jacob, S., Laloi, P., Laurier, D., Leuraud, K., Metz, C., Samson, E., 2008. Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte: revue critique. Inst. Radioprot. Sûreté Nucl. 2008–001.

Berthet, N., Nakouné, E., Whist, E., Selekon, B., Burguière, A.-M., Manuguerra, J.-C., Gessain, A., Kazanji, M., 2011. Maculopapular lesions in the Central African Republic. The Lancet 378, 1354.

Besag, J., York, J., Mollie, A., 1991. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Ann. Inst. Stat. Math. 43, 1–20.

Best, N., Cockings, S., Bennett, J., Wakefield, J., Elliott, P., 2001. Ecological regression analysis of environmental benzene exposure and childhood leukaemia: sensitivity to data inaccuracies, geographical scale and ecological bias. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. 164, 155–174.

Bithell, J.F., 1995. The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. Stat. Med. 14, 2309–2322.

Bithell, J.F., Stone, R.A., 1989. On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations. J. Epidemiol. Community Health 43, 79–85.
Bompangue, D., Giraudoux, P., Piarroux, M., Mutombo, G., Shamavu, R., Sudre, B., Mutombo, A., Mondonge, V., Piarroux, R., 2009. Cholera epidemics, war and disasters around Goma and Lake Kivu: an eight-year survey. PLoS Negl. Trop. Dis. 3, e436. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000436
Bray, M., Martinez, M., Smee, D.F., Kefauver, D., Thompson, E., Huggins, J.W., 2000. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. J. Infect. Dis. 181, 10–19.
Breiman, L., Friedman, J.H., Olshen, R.A., Stone, C.J., 1993. Classification and Regression Trees. Wadsworth, 1984. Google Sch.
Breman, J.G., 2000. Monkeypox: an Emerging Infection for Humans? Emerg. Infect. 4 45–67. https://doi.org/10.1128/9781555816971.ch5
Breman, J.G., Bernadou, J., Nakano, J.H., 1977. Poxvirus in West African nonhuman primates: serological survey results. Bull. World Health Organ. 55, 605.
Breman, J.G., Kalisa-Ruti, M.V., Zanotto, E., Gromyko, A.I., Arita, I., 1980. Human monkeypox, 1970-79. Bull. World Health Organ. 58, 165.
Brücker, G., Fassin, D., 1989. Traité de santé publique. Paris Ellipse.
Brunet, R., Ferras, R., Théry, H., 1993. Les mots de la géographie. Dictionnaire critique.
Centers for Disease Control and Prevention, 1997. Human monkeypox -- Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 46, 1168–1171.
Chastel, C., Charmot, G., 2004. Epidémies bactériennes et virales d'origine zoonotique. Rôle de la chasse et du dépeçage d'animaux sauvages. Bull Soc Pathol Exot 97, 207–212.
Chen, J., Roth, R.E., Naito, A.T., Lengerich, E.J., MacEachren, A.M., 2008. Geovisual analytics to enhance spatial scan statistic interpretation: an analysis of U.S. cervical cancer mortality. Int J Health Geogr 7–57.
Chen, N., Li, G., Liszewski, M.K., Atkinson, J.P., Jahrling, P.B., Feng, Z., Schriewer, J., Buck, C., Wang, C., Lefkowitz, E.J., 2005. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. Virology 340, 46–63.
Chirpaz, E., Colonna, M., Viel, J.F., 2004. Cluster analysis in geographical epidemiology: the use of several statistical methods and comparison of their results. Rev. Epidemiol. Sante Publique 52, 139–149.
Clayton, D., Kaldor, J., 1987. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. Biometrics 671–681.
Cleveland, R.B., Cleveland, W.S., McRae, J.E., Terpenning, I., 1990. STL: A Seasonal-Trend Decomposition. J. Off. Stat. 6, 3–73.
Cliff, A.D., Ord, J.K., 1981. Spatial autocorrelation. Pion London.
Control, C. for D., (CDC, P., 1997. Human monkeypox–Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 46, 1168.
Crichton, N.J., Hinde, J.P., Marchini, J., 1997. Models for diagnosing chest pain: is CART helpful? Stat. Med. 16, 717–727.
Croft, D.R., Sotir, M.J., Williams, C.J., Kazmierczak, J.J., Wegner, M.V., Rausch, D., Graham, M.B., Foldy, S.L., Wolters, M., Damon, I.K., Karem, K.L., Davis, J.P., 2007. Occupational Risks during a Monkeypox Outbreak, Wisconsin, 2003. Emerg. Infect. Dis. 13, 1150–1157. https://doi.org/10.3201/eid1308.061365
Cromley, E.K., Mclafferty, S.L., 2002. Analyzing the risk and spread of infectious disease. GIS Public Health 188–209.

Damon, I.K., 2011. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. Vaccine 29, D54–D59.
Damon, I.K., Esposito, J.J., 2003. Poxviruses that infect humans. Man. Clin. Microbiol. Wash. Am. Soc. Microbiol. 1583–91.
Damon, I.K., Roth, C.E., Chowdhary, V., 2006. Discovery of Monkeypox in Sudan. N. Engl. J. Med. 355, 962–963. https://doi.org/10.1056/NEJMc060792
Dauphinot, V., Naudin, F., Guéguen, R., Perronnin, M., Sermet, C., 2006. Différences between reported and diagnosed morbidity, the examples of obesity, arterial hypertension and hypercholesterolemia. Health Econ. Lett. N.
De Clercq, E., 2002. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. Antiviral Res. 55, 1–13.
De Saint Moulin, L., 2003. Conscience nationale et identités ethniques : Contribution à une culture de la paix. Congo-Afr. Économie Cult. Vie Soc. 93–136.
Demattei, C., 2006. Détection d'agrégats temporels et spatiaux (PhD Thesis). Université Montpellier I.
Di Giulio, D.B., Eckburg, P.B., 2004. Human monkeypox: an emerging zoonosis. Lancet Infect. Dis. 4, 15–25. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00856-9
Dicker, R., Coronado, F., Koo, D., Parrish, R.G., 2006. Principles of epidemiology in public health practice. Atlanta GA US Dep. Health Hum. Serv.
Didier Bompangue, N., Giraudoux, P., Plisnier, P.-D., Tinda, A.M., Piarroux, M., Sudre, B., Horion, S., Tamfum, J.-J.M., Ilunga, B.K., Piarroux, R., 2011. Dynamics of cholera outbreaks in Great Lakes region of Africa, 1978–2008. Emerg. Infect. Dis. 17, 2026.
Ekwanzala, F.., Yokouidé, A., 2008. Aperçu sur l'épidémie de Monkey Pox en RDC. Bull. L'OMS En RDC 15, 9–12.
Elliot, P., Wakefield, J.C., Best, N.G., Briggs, D.J., 2000. Spatial epidemiology: methods and applications. Oxford University Press.
Ellis, C.K., Carroll, D.S., Lash, R.R., Peterson, A.T., Damon, I.K., Malekani, J., Formenty, P., 2012. Ecology and geography of human monkeypox case occurrences across Africa. J. Wildl. Dis. 48, 335–347. https://doi.org/10.7589/0090-3558-48.2.335
Fa, J.E., Yuste, J.E.G., Castelo, R., 2000. Bushmeat markets on Bioko Island as a measure of hunting pressure. Conserv. Biol. 14, 1602–1613.
Farmer, P., 2001. Infections and inequalities: The modern plagues. Univ of California Press.
Fassin, D., Cantrelle, P., Ferry, B., 1991. Utilisation des statistiques sanitaires dans les structures périphériques des pays en développement. Bull. Société Pathol. Exot. 84, 368–374.
Fenech, C., 1995. Comment analyser les statistiques du système de soins dans les Pays en voie de développement? Espace Popul. Sociétés 13, 143–147.
Fenner, F., Henderson, D.A., Arita, I., Jezek, Z., Ladnyi, I.D., 1988. Human monkeypox and other poxvirus infections of man. Smallpox Its Erad. Geneva Switz. World Health Organ. 1287–1320.
Fine, P.E.M., Jezek, Z., Grab, B., Dixon, H., 1988. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. Int. J. Epidemiol. 17, 643–650. https://doi.org/10.1093/ije/17.3.643
Formenty, P., Muntasir, M.O., Damon, I., Chowdhary, V., Opoka, M.L., Monimart, C., Mutasim, E.M., Manuguerra, J.-C., Davidson, W.B., Karem, K.L., Cabeza, J., Wang, S., Malik, M.R., Durand, T., Khalid, A., Rioton, T., Kuong-Ruay, A., Babiker, A.A., Karsani, M.E.M., Abdalla, M.S., 2010. Human Monkeypox Outbreak Caused by Novel Virus Belonging to Congo Basin Clade, Sudan, 2005. Emerg. Infect. Dis. 16, 1539–1545. https://doi.org/10.3201/eid1610.100713

Foster, S.O., Brink, E.W., Hutchins, D.L., Pifer, J.M., Lourie, B., Moser, C.R., Cummings, E.C., Kuteyi, O.E.K., Eke, R.E.A., Titus, J.B., Smith, E.A., Hicks, J.W., Foege, W.H., 1972. Human monkeypox. Bull. World Health Organ. 46, 569–576.

Fuller, T., Thomassen, H.A., Mulembakani, P.M., Johnston, S.C., Lloyd-Smith, J.O., Kisalu, N.K., Lutete, T.K., Blumberg, S., Fair, J.N., Wolfe, N.D., Shongo, R.L., Formenty, P., Meyer, H., Wright, L.L., Muyembe, J.-J., Buermann, W., Saatchi, S.S., Okitolonda, E., Hensley, L., Smith, T.B., Rimoin, A.W., 2010. Using Remote Sensing to Map the Risk of Human Monkeypox Virus in the Congo Basin. EcoHealth 8, 14–25. https://doi.org/10.1007/s10393-010-0355-5

Gaudart, J., Giorgi, R., Poudiougou, B., Touré, O., Ranque, S., Doumbo, O., Demongeot, J., 2007. Détection de clusters spatiaux sans point source prédéfini: utilisation de cinq méthodes et comparaison de leurs résultats. Rev. DÉpidémiologie Santé Publique 55, 297–306. https://doi.org/10.1016/j.respe.2007.04.003

Gaudart, J., Poudiougou, B., Ranque, S., Doumbo, O., 2005. Oblique decision trees for spatial pattern detection: optimal algorithm and application to malaria risk. BMC Med. Res. Methodol. 5, 22.

Gentile, M., Gelderblom, H.R., 2005. Rapid viral diagnosis: role of electron microscopy. New Microbiol. 28, 1–12.

Goria, S., Stempfelet, M., De Crouy-Chanel, P., 2011. Introduction aux méthodes statistiques et aux systèmes d'information géographique en santé environnement–Application aux études écologiques. St.-Maurice Inst. Veille Sanit.

Grodos, D., 2004. Le district sanitaire urbain en Afrique subsaharienne: enjeux, pratiques et politiques. KARTHALA Editions.

Guihenneuc-Jouyaux, C., 2002. Statistical modelization of geographic variations: a major challenge in epidemiology and statistics. Rev. Epidemiol. Sante Publique 50, 409.

Han, J., Zhu, L., Kulldorff, M., Hostovich, S., Stinchcomb, D.G., Tatalovich, Z., Lewis, D.R., Feuer, E.J., 2016. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. Int. J. Health Geogr. 15. https://doi.org/10.1186/s12942-016-0056-6

Hendrickson, R.C., Wang, C., Hatcher, E.L., Lefkowitz, E.J., 2010. Orthopoxvirus genome evolution: the role of gene loss. Viruses 2, 1933–1967.

Hervouët, J.-P., Handschumacher, P., Lafly, D., 2004. Mobilités et espaces partagés au centre du risque sanitaire : l'exemple des endémies tropicales à transmission vectorielle, In David Gilbert (dir.). Espaces tropicaux et risques : du local au global. ed, Presses Universitaires d'Orléans, IRD Collection du CEDETE.

Heymann, D.L., Szczeniowski, M., Esteves, K., 1998. Re-emergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years. Br. Med. Bull. 54, 693–702. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011720

Hoff, N.A., Doshi, R.H., Colwell, B., Kebela-Illunga, B., Mukadi, P., Mossoko, M., Spencer, D., Muyembe-Tamfum, J.-J., Okitolonda-Wemakoy, E., Lloyd-Smith, J., 2017a. Evolution of a Disease Surveillance System: An Increase in Reporting of Human Monkeypox Disease in the Democratic Republic of the Congo, 2001–2013. Int. J. Trop. Dis. Health 25.

Hoff, N.A., Doshi, R.H., Colwell, B., Kebela-Illunga, B., Muyembe-Tamfum, J.-J., Okitolonda-Wemakoy, E., Lloyd-Smith, J., Rimoin, A.W., 2017b. Evolution of a Disease Surveillance System: An Increase in Reporting of Human Monkeypox Disease in the Democratic Republic of the Congo, 2001-2013. IJTDH 25, 1–10.

Huhn, G.D., Bauer, A.M., Yorita, K., Graham, M.B., Sejvar, J., Likos, A., Damon, I.K., Reynolds, M.G., Kuehnert, M.J., 2005. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. Clin. Infect. Dis. 1742–1751.

Hutchinson, H.D., Ziegler, D.W., Wells, D.E., Nakano, J.H., 1977. Differentiation of variola, monkeypox, and vaccinia antisera by radioimmunoassay. Bull. World Health Organ. 55, 613.

Hutin, Y.J.F., Williams, R.J., Malfait, P., Pebody, R., Loparev, V.N., Ropp, S.L., Rodriguez, M., Knight, J.C., Tshioko, F.K., Khan, A.S., Szczeniowski, M.V., Esposito, J.J., 2001. Outbreak of Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. Emerg. Infect. Dis. 7, 434–438. https://doi.org/10.3201/eid0703.010311

Jahrling, P.B., Huggins, J.W., Ibrahim, M.S., Lawler, J.V., Martin, J.W., 2007. Smallpox and related orthopoxviruses. Med. Asp. Biol. Warf. TMM Publ. Off. Surg. Gen. Wash. DC 215–240.

Jayet, H., 2001. Econométrie et données spatiales-Une introduction à la pratique. Cah. Econ. Sociol. Rural. 58, 105–129.

Jezek, Z., Arita, I., Szczeniowski, M., Paluku, K.M., Ruti, K., Nakano, J.H., 1985. Human tanapox in Zaire: clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. Bull. World Health Organ. 63, 1027.

Ježek, Z., Fenner, F., 1988. Human monkeypox. Monog., Virologie. S. Karger AG.

Ježek, Z., Grab, B., Szczeniowski, M., Paluku, K.M., Mutombo, M., 1988. Clinico-epidemiological features of monkeypox patients with an animal or human source of infection. Bull. World Health Organ. 66, 459–464.

Jezek, Z., Marennikova, S.S., Mutumbo, M., Nakano, J.H., Paluku, K.M., Szczeniowski, M., 1986. Human monkeypox: a study of 2,510 contacts of 214 patients. J. Infect. Dis. 154, 551–555.

Jezek, Z., Nakano, J.H., Arita, I., Mutombo, M., Szczeniowski, M., Dunn, C., 1987. Serological survey for human monkeypox infections in a selected population in Zaire. J. Trop. Med. Hyg. 90, 31–38.

Jezek, Z., Szczeniowski, M., Paluku, K.M., Mutombo, M., Grab, B., 1988. Human monkeypox: confusion with chickenpox. Acta Trop. 45, 297–307.

Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L., Daszak, P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature 451, 990–993. https://doi.org/10.1038/nature06536

Kantele, A., Chickering, K., Vapalahti, O., Rimoin, A.W., 2016. Emerging diseases—the monkeypox epidemic in the Democratic Republic of the Congo. Clin. Microbiol. Infect. 22, 658–659.

Khodakevich, L., Jezek, Z., Kinzanzka, K., 1986. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. The Lancet 327, 98–99. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90748-8

Khodakevich, L., Ježek, Z., Messinger, D., 1988. Monkeypox virus: ecology and public health significance. Bull. World Health Organ. 66, 747–752.

Khodakevich, L., Szczeniowski, M., Jezek, Z., Marennikova, S., Nakano, J., Meier, F., 1987. Monkeypox virus in relation to the ecological features surrounding human settlements in Bumba zone, Zaire. Trop. Geogr. Med. 39, 56–63.

Klaucke, D.N., Buehler, J.W., Thacker, S.B., Parrish, R.G., Trowbridge, F.L., Berkelman, R.L., 1988. Guidelines for evaluating surveillance systems. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 37, 1–18.

Knorr-Held, L., Besag, J., 1998. Modelling risk from a disease in time and space. Stat. Med. 17, 2045–2060.

Kulesh, D.A., Loveless, B.M., Norwood, D., Garrison, J., Whitehouse, C.A., Hartmann, C., Mucker, E., Miller, D., Wasieloski Jr, L.P., Huggins, J., 2004. Monkeypox virus detection in rodents using real-time 3′-minor groove binder TaqMan® assays on the Roche LightCycler. Lab. Invest. 84, 1200.

Kulldorff, M., 2015. SaTScan User Guide v9. 4. N. Y. Natl. Cancer Inst.

Kulldorff, M., 2006. Tests of spatial randomness adjusted for an inhomogeneity: a general framework. J. Am. Stat. Assoc. 101, 1289–1305.

Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic. Commun. Stat.-Theory Methods 26, 1481–1496.

Kulldorff, M., Huang, L., Pickle, L., Duczmal, L., 2006. An elliptic spatial scan statistic. Stat. Med. 25, 3929–3943.

Kulldorff, M., Nagarwalla, N., 1995. Spatial disease clusters: detection and inference. Stat. Med. 14, 799–810.

Kümpel, N.F., Milner-Gulland, E.J., Cowlishaw, G., Rowcliffe, J.M., 2010. Incentives for Hunting: The Role of Bushmeat in the Household Economy in Rural Equatorial Guinea. Hum Ecol 2, 251–264.

Ladnyj, I.D., Ziegler, P., Kima, E., 1972. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. Bull. World Health Organ. 46, 593–597.

Langmuir, A.D., 1963. The surveillance of communicable diseases of national importance. N. Engl. J. Med. 268, 182–192.

Lapa, S., Mikheev, M., Shchelkunov, S., Mikhailovich, V., Sobolev, A., Blinov, V., Babkin, I., Guskov, A., Sokunova, E., Zasedatelev, A., 2002. Species-level identification of orthopoxviruses with an oligonucleotide microchip. J. Clin. Microbiol. 40, 753–757.

Lawin, H.A., Ayelo, A.P., Hinson, A.V., Fayomi, B., 2015. Evaluation de la charge de travail des infirmiers dans un hôpital au Benin. Mali Méd. 30.

Lawson, A.B., 2006. Statistical Methods in Spatial Epidemiology, 2 edition. ed. Wiley, Chichester.

Le Berre, M., 1992. Territoires. Encycl. Géographie 620–621.

Learned, L.A., Reynolds, M.G., Wassa, D.W., Li, Y., Olson, V.A., Karem, K., Stempora, L.L., Braden, Z.H., Kline, R., Likos, A., 2005. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. Am. J. Trop. Med. Hyg. 73, 428–434.

Lederman, E.R., Reynolds, M.G., Karem, K., Braden, Z., Learned-Orozco, L.A., Wassa-Wassa, D., Moundeli, O., Hughes, C., Harvey, J., Regnery, R., 2007. Prevalence of antibodies against orthopoxviruses among residents of Likouala region, Republic of Congo: evidence for monkeypox virus exposure. Am. J. Trop. Med. Hyg. 77, 1150–1156.

Levine, R.S., Peterson, A.T., Yorita, K.L., Carroll, D., Damon, I.K., Reynolds, M.G., 2007. Ecological Niche and Geographic Distribution of Human Monkeypox in Africa. PLoS ONE 2, e176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000176

Ligon, B.L., 2004. Monkeypox: A review of the history and emergence in the Western hemisphere. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 15, 280–287. https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.09.001

Likos, A.M., Sammons, S.A., Olson, V.A., Frace, A.M., Li, Y., Olsen-Rasmussen, M., Davidson, W., Galloway, R., Khristova, M.L., Reynolds, M.G., 2005. A tale of two clades: monkeypox viruses. J. Gen. Virol. 86, 2661–2672.

Linard, C., Gilbert, M., Snow, R.W., Noor, A.M., Tatem, A.J., 2012. Population distribution, settlement patterns and accessibility across Africa in 2010. PloS One 7, e31743.

Lourie, B., Bingham, P.G., Evans, H.H., Foster, S.O., Nakano, J.H., Herrmann, K.L., 1972. Human infection with monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa. Bull. World Health Organ. 46, 633.

Lunn, D.J., Thomas, A., Best, N., Spiegelhalter, D., 2000. WinBUGS-a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. Stat. Comput. 10, 325–337.

MacNeil, A., Abel, J., Reynolds, M.G., Lash, R.R., Fonnie, R., Kanneh, L.D., Robert, W., Lungay, V.K., Goba, A., Moses, L.M., 2011. Serologic evidence of human orthopoxvirus infections in Sierra Leone. BMC Res. Notes 4, 465.

MacNeil, A., Reynolds, M.G., Braden, Z., Carroll, D.S., Bostik, V., Karem, K., Smith, S.K., Davidson, W., Li, Y., Moundeli, A., 2009a. Transmission of atypical varicella-zoster virus infections involving palm and sole manifestations in an area with monkeypox endemicity. Clin. Infect. Dis. 48, e6–e8.

MacNeil, A., Reynolds, M.G., Carroll, D.S., Karem, K., Braden, Z., Lash, R., Moundeli, A., Mombouli, J.-V., Jumaan, A.O., Schmid, D.S., 2009b. Monkeypox or varicella? Lessons from a rash outbreak investigation in the Republic of the Congo. Am. J. Trop. Med. Hyg. 80, 503–507.

Magnus, P. von, Andersen, E.K., Petersen, K.B., Birch-Andersen, A., 1959. A POX-LIKE DISEASE IN CYNOMOLGUS MONKEYS. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 46, 156–176. https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x

Makosso, B., 2006. La crise de l'enseignement supérieur en Afrique francophone: une analyse pour les cas du Burkina Faso, du Cameroun, du Congo, et de la Côte d'Ivoire. J. High. Educ. Afr. Enseign. Supér. En Afr. 69–86.

Marennikova, S.S., Šeluhina, E.M., Mal'ceva, N.N., Čimiškjan, K.L., Macevič, G.R., 1972. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. Bull. World Health Organ. 46, 599–611.

Massé, R., 2007. Between Structural Violence and Idioms of Distress: The Case of Social Suffering in the French Caribbean. Anthropol. Action 14.

Massé, R., 1995. Culture et santé publique: les contributions de l'anthropologie à la prévention et promotion de la santé. G. Morin éd.

Mbete, R.A., 2012. La consommation de la viande de chasse dans les ménages de Brazzaville, Congo (Thèse pour obtenir le grade de docteur en sciences vétérinaires). Université de Liège.

Meridjen, J., 2005. Etude qualitative et quantitative de la commercialisation de la viande de brousse à Kinshasa, RDC.

Meunier, A., 2000. L'Etat et l'offre de soins au Burkina Faso. Espace Popul. Sociétés 18, 33–41.

Meyer, A., Esposito, J.J., Gras, F., Kolakowski, T., Fatras, M., Muller, G., 1991. First appearance of monkey pox in human beings in Gabon. Med. Trop. Rev. Corps Sante Colon. 51, 53–57.

Meyer, H., Perrichot, M., Stemmler, M., Emmerich, P., Schmitz, H., Varaine, F., Shungu, R., Tshioko, F., Formenty, P., 2002. Outbreaks of disease suspected of being due to human monkeypox virus infection in the Democratic Republic of Congo in 2001. J. Clin. Microbiol. 40, 2919–2921.

Ministère de la Santé de la RD Congo, 2012. Guide de la surveillance intégrée des maladies à potentiel épidémique en RD Congo.

Ministère de la Santé de la RD Congo, 2003. Guide de la surveillance intégrée des maladies à potentiel épidémique en RD Congo.

Ministère du plan et aménagement du territoire, Institut national de la statistique de la République du Zaïre, 1991. Recensement scientifique de la population du juillet 1984 : Caractéristiques démographiques de la population.
Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP) et ICF International, 2014. Enquête Démographique et de Santé en République Démocratique du Congo 2013-2014.
Moine, A., 2006. Le territoire comme un système complexe : un concept opératoire pour l'aménagement et la géographie. L'Espace Géographique 35, 115–132.
Moran, P.A., 1950. Notes on continuous stochastic phenomena. Biometrika 37, 17–23.
Mukinda, V.B.K., Mwema, G., Kilundu, M., Heymann, D.L., Khan, A.S., Esposito, J.J., Group, M.E.W., others, 1997. Re-emergence of human monkeypox in Zaire in 1996. The Lancet 349, 1449–1450.
Müller, G., Meyer, A., Gras, F., Emmerich, P., Kolakowski, T., Esposito, J.J., 1988a. Monkeypox virus in liver and spleen of child in Gabon. The Lancet 331, 769–770.
Müller, G., Meyer, A., Gras, F., Emmerich, P., Kolakowski, T., Esposito, J.J., 1988b. Monkeypox virus in liver and spleen of child in Gabon. The Lancet 331, 769–770.
Munkuamo, J.R., Munzundu, B.A., Nsimanda, C.I., Musibono, D.E., 2015. Vulnérabilités environnementales et stratégies de survie urbaines en situation post-conflit en République démocratique du Congo. Int. J. Innov. Appl. Stud. 13, 163.
Murray, C.J., Chen, L.C., 1992. Understanding morbidity change. Popul. Dev. Rev. 481–503.
Mutombo, M., Jezek, Z., Arita, I., 1983. Human monkeypox transmitted by a chimpanzee in a tropical rain-forest area of Zaire. The Lancet 321, 735–737.
Muyembe, J.J., Bompangue, D., Mutombo, G., Akilimali, L., Mutombo, A., Miwanda, B., Mpuruta, J. de D., Deka, K.K., Bitakyerwa, F., Saidi, J.M., 2013. Elimination of cholera in the democratic Republic of the Congo: the new national policy. J. Infect. Dis. 208, S86–S91.
Nakazawa, Y., Emerson, G.L., Carroll, D.S., Zhao, H., Li, Y., Reynolds, M.G., Karem, K.L., Olson, V.A., Lash, R.R., Davidson, W.B., Smith, S.K., Levine, R.S., Regnery, R.L., Sammons, S.A., Frace, M.A., Mutasim, E.M., Karsani, M.E.M., Muntasir, M.O., Babiker, A.A., Opoka, L., Chowdhary, V., Damon, I.K., 2013. Phylogenetic and ecologic perspectives of a monkeypox outbreak, southern Sudan, 2005. Emerg. Infect. Dis. 19, 237–245. https://doi.org/10.3201/eid1902.121220
Nalca, A., Rimoin, A.W., Bavari, S., Whitehouse, C.A., 2005. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. Clin. Infect. Dis. 41, 1765–1771.
Neyts, J., Clercq, E.D., 1993. Efficacy of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine for the treatment of lethal vaccinia virus infections in severe combined immune deficiency (SCID) mice. J. Med. Virol. 41, 242–246.
Niang, A., 2005. La recherche et ses facteurs de blocage dans les universités francophones d'Afrique: l'expérience des universités sénégalaises. J. High. Educ. Afr. Enseign. Supér. En Afr. 77–100.
Niang, C.I., 2008. Santé, société et politique en Afrique. African Books Collective.
Nolen, L.D., Osadebe, L., Katomba, J., Likofata, J., Mukadi, D., Monroe, B., Doty, J., Kalemba, L., Malekani, J., Kabamba, J., Bomponda, P.L., Lokota, J.I., Balilo, M.P., Likafi, T., Lushima, R.S., Tamfum, J.-J.M., Okitolonda, E.W., McCollum, A.M., Reynolds, M.G., 2015. Introduction of Monkeypox into a Community and Household: Risk Factors and Zoonotic Reservoirs in the Democratic Republic of the Congo. Am. J. Trop. Med. Hyg. 93, 410–415. https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0168

Olson, V.A., Laue, T., Laker, M.T., Babkin, I.V., Drosten, C., Shchelkunov, S.N., Niedrig, M., Damon, I.K., Meyer, H., 2004. Real-time PCR system for detection of orthopoxviruses and simultaneous identification of smallpox virus. J. Clin. Microbiol. 42, 1940–1946.

OMS et CDC, 2011. Guide Technique pour la Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte dans la Région Africaine.

OMS, W.H., 1980. The global eradication of smallpox. Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication. Geneva, Switzerland.

Paka, É., Hervouët, J.-P., 1999. Contribution aux études sur le système de soins modernes en République du Congo: approche géographique. Cah. Détudes Rech. Francoph. 8, 454–460.

Penchansky, R., Thomas, J.W., 1981. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. Med. Care 127–140.

Puit, M., Huart, A., Njikam Nsangou, I., Leroy, P., 2004. Dynamique de la filière viande de brousse dans la partie continentale Rio Muni en Guinée Equatoriale. Tropicultura 22, 204–210.

Quiner, C.A., Moses, C., Monroe, B.P., Nakazawa, Y., Doty, J.B., Hughes, C.M., McCollum, A.M., Ibata, S., Malekani, J., Okitolonda, E., Carroll, D.S., Reynolds, M.G., 2017. Presumptive risk factors for monkeypox in rural communities in the Democratic Republic of the Congo. PLOS ONE 12, e0168664. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168664

Raynaud, J., 2013. L'accès aux soins: des perceptions du territoire aux initiatives des acteurs: concepts, mesures et enquêtes pour une analyse géographique de l'organisation et du développement d'une offre de soins durable (PhD Thesis). Université Paul Valéry-Montpellier III.

Reed, K.D., Melski, J.W., Graham, M.B., Regnery, R.L., Sotir, M.J., Wegner, M.V., Kazmierczak, J.J., Stratman, E.J., Li, Y., Fairley, J.A., Swain, G.R., Olson, V.A., Sargent, E.K., Kehl, S.C., Frace, M.A., Kline, R., Foldy, S.L., Davis, J.P., Damon, I.K., 2004. The Detection of Monkeypox in Humans in the Western Hemisphere. N. Engl. J. Med. 350, 342–350. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032299

Reynolds, M.G., Carroll, D.S., Olson, V.A., Hughes, C., Galley, J., Likos, A., Montgomery, J.M., Suu-Ire, R., Kwasi, M.O., Root, J.J., 2010. A silent enzootic of an orthopoxvirus in Ghana, West Africa: evidence for multi-species involvement in the absence of widespread human disease. Am. J. Trop. Med. Hyg. 82, 746–754.

Reynolds, M.G., Damon, I.K., 2012a. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends Microbiol. 20, 80–87. https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.12.001

Reynolds, M.G., Damon, I.K., 2012b. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends Microbiol. 20, 80–87.

Reynolds, M.G., Emerson, G.L., Pukuta, E., Karhemere, S., Muyembe, J.J., Bikindou, A., McCollum, A.M., Moses, C., Wilkins, K., Zhao, H., 2013. Detection of human monkeypox in the Republic of the Congo following intensive community education. Am. J. Trop. Med. Hyg. 88, 982–985.

Ribeiro, S.H.R., Costa, M.A., 2012. Optimal selection of the spatial scan parameters for cluster detection: a simulation study. Spat. Spatio-Temporal Epidemiol. 3, 107–120.

Richardson, S., 1992. Modélisation statistique des variations géographiques en épidémiologie. Rev. Dépidémiologie Santé Publique 40, 33–45.

Rimoin, A.W., Alfonso, V.H., Hoff, N.A., Doshi, R.H., Mulembakani, P., Kisalu, N.K., Muyembe, J.-J., Okitolonda, E.W., Wright, L.L., 2017. Human Exposure to Wild

Animals in the Sankuru Province of the Democratic Republic of the Congo. EcoHealth 14, 552–563. https://doi.org/10.1007/s10393-017-1262-9
Rimoin, A.W., Mulembakani, P.M., Johnston, S.C., Lloyd Smith, J.O., Kisalu, N.K., Kinkela, T.L., Blumberg, S., Thomassen, H.A., Pike, B.L., Fair, J.N., Wolfe, N.D., Shongo, R.L., Graham, B.S., Formenty, P., Okitolonda, E., Hensley, L.E., Meyer, H., Wright, L.L., Muyembe, J.-J., 2010. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 16262–16267. https://doi.org/10.1073/pnas.1005769107
Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., 2009. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. J. Gen. Virol. 90, 2266–2271.
Sale, T.A., Melski, J.W., Stratman, E.J., 2006. Monkeypox: an epidemiologic and clinical comparison of African and US disease. J. Am. Acad. Dermatol. 55, 478–481.
Salem, G., 1998. La santé dans la ville: géographie d'un petit espace dense: Pikine (Sénégal). KARTHALA Editions.
Salway, R., 2003. Statistical issues in the analysis of ecological studies, Ph.D. Thesis Imperial College School of Medicine, University of London, London.
Sbrana, E., Jordan, R., Hruby, D.E., Mateo, R.I., Xiao, S.-Y., Siirin, M., Newman, P.C., DA ROSA, A.P.T., Tesh, R.B., 2007. Efficacy of the antipoxvirus compound ST-246 for treatment of severe orthopoxvirus infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 76, 768–773.
Shchelkunov, S.N., 2013. An increasing danger of zoonotic orthopoxvirus infections. PLoS Pathog. 9, e1003756. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003756
Sherman, R.L., Henry, K.A., Tannenbaum, S.L., Feaster, D.J., Kobetz, E., Lee, D.J., 2014. Applying Spatial Analysis Tools in Public Health: An Example Using SaTScan to Detect Geographic Targets for Colorectal Cancer Screening Interventions. Prev. Chronic. Dis. 11. https://doi.org/10.5888/pcd11.130264
Sklenovská, N., Van Ranst, M., 2018. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. Front. Public Health 6. https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00241
Smee, D.F., Bailey, K.W., Wong, M.-H., Sidwell, R.W., 2001. Effects of cidofovir on the pathogenesis of a lethal vaccinia virus respiratory infection in mice. Antiviral Res. 52, 55–62.
Stagles, M.J., Watson, A.A., Boyd, J.F., More, I.A.R., McSeveney, D., 1985. The histopathology and electron microscopy of a human monkeypox lesion. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 79, 192–202.
Stittelaar, K.J., Neyts, J., Naesens, L., Van Amerongen, G., Van Lavieren, R.F., Holỳ, A., De Clercq, E., Niesters, H.G., Fries, E., Maas, C., 2006. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. Nature 439, 745.
Stone, R.A., 1988. Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. Stat. Med. 7, 649–660.
Tango, T., 2002. Score tests for detecting excess risks around putative sources. Stat. Med. 21, 497–514.
Tango, T., 1995. A class of tests for detecting 'general'and 'focused'clustering of rare diseases. Stat. Med. 14, 2323–2334.
Tango, T., Takahashi, K., 2005. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. Int. J. Health Geogr. 4, 11.

Tsalefac, M., Hiol Hiol, F., Mahé, G., Laraque, A., Sonwa, D.J., Scholte, P., Pokam, W., Haensler, A., Beyene, T., Ludwig, F., 2015. Climate of Central Africa: past, present and future. For. Congo Basin Clim Change Ed. C Wasseige Al Weyrich Belg. chap. 2, pp. 37– 52.

Ugarte, M.D., Goicoa, T., Ibanez, B., Militino, A.F., 2009. Evaluating the performance of spatio-temporal Bayesian models in disease mapping. Environmetrics 20, 647–665.

Upton, G., Fingleton, B., 1985. Spatial data analysis by example. Volume 1: Point pattern and quantitative data. John Wiley & Sons Ltd.

Van Vliet, N., Nebesse, C., Gambalemoke, S., Akaibe, D., Nasi, R., 2012. The Bushmeat market in Kisangani, Democratic Republic of Congo: implications for conservation and food security. Oryx 46, 196–203.

Wakefield, J., 2006. Disease mapping and spatial regression with count data. Biostatistics 8, 158–183.

Wakefield, J., Salway, R., 2001. A statistical framework for ecological and aggregate studies. J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc. 164, 119–137.

Waller, L.A., Carlin, B.P., Xia, H., Gelfand, A.E., 1997. Hierarchical spatio-temporal mapping of disease rates. J. Am. Stat. Assoc. 92, 607–617.

Waller, L.A., Gotway, C.A., 2004. Applied spatial statistics for public health data. John Wiley & Sons.

WHO, 2011. Monkeypox. Wkly. Epidemiol. Rec. 41, 448–451.

Wolfe, N.D., Daszak, P., Kilpatrick, A.M., Burke, D.S., 2005. Bushmeat Hunting, Deforestation, and Prediction of Zoonotic Disease. Emerg. Infect. Dis. 11, 1822–1827. https://doi.org/10.3201/eid1112.040789

Woolhouse, M.E.J., Gowtage-Sequeria, S., 2005. Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens. Emerg. Infect. Dis. 11, 1842–1847. https://doi.org/10.3201/eid1112.050997

Xiao, S.-Y., Sbrana, E., Watts, D.M., Siirin, M., da Rosa, A.P.T., Tesh, R.B., 2005. Experimental infection of prairie dogs with monkeypox virus. Emerg. Infect. Dis. 11, 539.

Annexes

Annexe 1 : Déterminants de distorsions entre la morbidité déclarée et la morbidité réelle selon le diagnostic et le rapportage de données.

Phase du processus	**Facteurs potentiels de distorsion.**	**Mécanisme d'action du facteur de distorsion.**	**Conséquence ou distorsion probable :** Non notification, sous notification, fausse notification ou sur notification	**Niveau spatial et/ou temporel de l'effet du facteur.**	**Données à acquérir (que faire ?)**	**Approches à utiliser pour la correction de la distorsion (comment faire ?)**
I. DIAGNOSTIC						
<u>I.1.</u> **Choix de l'itinéraire thérapeutique par les patients**	**<u>I.1.1.</u>** Forme de la maladie.	Moins de consultations dans les structures pour les formes modérées ou frustres de la maladie que les formes graves.	Sous-notification de cas pour toutes les formes frustes et modérées ne se présentant pas aux structures des soins.	Variations temporelles : évolution connaissances et sensibilisation, épidémies...	-Construire un plan d'échantillonnage à l'échelle des sites d'enquête. -Mener une prospection systématique dans les familles des patients avec MPX se présentant dans les structures des soins. -Rechercher les sérologies MPX positives parmi les	Enquête de vérification de cas domiciliaires de MPX ne se présentant pas dans les structures des soins.

					autres membres de la famille.	
	I.1.2. Culture sur la perception de la maladie	Non consultation dans le système de santé : in ex. tradipraticiens, (automédication)	Non notification des cas pourtant existants mais allant chez les tradipraticiens.	Variations spatiales : aires culturelles et diversités individuelles et familiales, Variations temporelles : évolution connaissances et sensibilisation, épidémies...	- Bibliographie en SHS, rapports, ... - Archives statistiques - Entretiens avec spécialistes des SHS (sociologues, anthropologues, etc.)	-Approches socio-anthropologiques : Par recherches documentaires à l'échelle nationale, par enquêtes qualitative à l'échelle locale -Approche d'intégration des tradipraticiens dans la surveillance active du MPX.
	I.1.3. Caractéristiques individuelles des patients (âge ou sexe)	Proportion plus élevée des formes graves de la maladie chez l'enfant (malnutrition facteur aggravant) Priorisation des soins pour les enfants.	Sous-notification de cas des adultes.	Espace national subdivisé selon les plus petits sous-ensembles possibles (en fonction de la disponibilité des données).	- Stratification des patients consultant pour MPX selon l'âge et le sexe - Stratification des patients consultant pour une (plusieurs ?) maladie(s) témoin selon l'âge et le sexe	Analyses démographiques de la population de l'aire d'attraction théorique des structures de soins versus analyse démographique de la population consultante

	I.1.4. Caractéristiques socio-économiques des patients (revenu et profession)	Tendance à l'augmentation de la fréquentation dans les structures pendant les périodes de grandes activités (chasse, pêche, agriculture) avec augmentation des revenus de la population.	Sous notification dans les périodes sans activités importantes avec revenus ou CSP faibles.	Espace national subdivisé selon les plus petits sous-ensembles possibles (en fonction de la disponibilité des données) Période de soudure (milieu rural)	Distribution de la population dont sont issus les patients selon le niveau d'instruction, le revenu, la profession et la taille moyenne de ménages	Analyses socio-économiques de la population de l'aire d'attraction théorique des structures de soins versus analyse socio-économique de la population consultante
	I.1.5. Facteur d'attractivité des lieux (*in ex.* marchés, route carrossables, gare, chef-lieu administratif, ...)	Concentration de population et augmentation du risque de transmission	Sur notification	Modulation temporelle et/ou spatiale A construire à l'échelle nationale selon la spécificité des pôles de peuplement	Statistiques permettant de définir une hiérarchie des centralités : *in ex.* voies de communication, infrastructures, services (marchés hebdomadaires, préfecture, écoles,	-Construction de cartes thématiques et de synthèse permettant d'identifier des degrés de centralité -Construction de modèle d'attractivité de HUFF : modèles

					supermarchés, entreprises, etc.)...	gravitaires par foyer de l'attractivité des lieux - Autres modèles (à définir)
	I.1.6. Distance de la localisation des structures des soins par rapport aux villages de résidence des patients et connectivité	Modulation par la distance (le temps) et par l'existence de réseaux facilitant l'accès malgré l'existence possible d'effets barrières à la circulation des hommes et des biens.	Sous notification pour les distances > 5 Km et en cas d'absence d'un réseau facilitant le déplacement des patients.	Au niveau national à l'échelle des aires théorique d'attraction des structures de soins	- Distribution des patients selon les distances - Comparaison de cette répartition géographique d'une zone à l'autre -Construire les buffers et les tester afin d'identifier les effets de seuils -Caractériser les buffers (occupation du sol, densité des populations, densité des campements, villages et villes, réseaux de routes,	-Analyse spatiale et construction de buffers centrés sur les structures de soins -Caractérisation des sous-espaces ainsi construits à partir des buffers -Analyse ajustée de la prévalence du MPX selon la distance et la caractéristique des espaces individualisés

					présence d'infrastructures, moyens de transports, existence d'effets barrières, etc.)	
I.2. **Recours au système de santé (accès aux soins) par les patients.**	**I.2.1.** Caractéristiques de l'environnement (forêts, relief, climat, réseau hydrographique, état des routes et densité du réseau, Urbanisation	Modulation de l'accessibilité géographique	Non notification Sous notification Urbain : sur notification	Echelle nationale (grande forêt essentiellement localisée dans la cuvette centrale ; montagnes dans secteur oriental du pays, réseau hydrographique état des routes urbanisation, ... concernent toute la RDC)	-Extraction de la composition paysagère avec images satellites ou par Corine Land Cover -Cartes thématiques pour construire des cartes synthétiques et individualiser des facies. - modèles numériques de terrain (MNT).	Analyses diachroniques à partir d'informations cartographiques et statistiques (cartes, images satellites, annuaires statistiques, littérature)
	I.2.2. Dynamiques temporelles et	Les dynamiques de populations, la variabilité climatique,	Sur notification dans les zones d'arrivée des populations et	Echelle nationale (dynamiques démographiques => Est ; déforestation => cuvette centrale ; urbanisation =>	- Dynamiques démographiques : recueil des recensements des	- Construction de dynamiques démographiques par sous-

	spatiales de l'environnement : dynamiques de populations, variabilité climatique, occupation des sols (déforestation in ex.), l'urbanisation.	occupation des sols (déforestation in ex.), l'urbanisation, ... peuvent influer sur la dynamique du MPX.	dans les zones avec déforestation. Sous notification dans les zones de départ des populations.	régionalement variable ; variabilité climatique => toute la RDC ; ...)	populations. - Occupation des sols : acquisition d'images satellitaires. - Urbanisation : recueil de statistiques de population par villes et par ensembles administratifs - Variabilité climatique : compilation des données de températures, des précipitations, d'humidité relative	ensembles spatiaux pertinents -Analyse diachronique d'images satellitaires -Cartographie dynamique des processus d'urbanisation - Analyse de l'évolution climatique sur X (à préciser) années.
	<u>I.2.3.</u> Déplacements conjoncturels et structurels des populations	Modification de la démographie Modification du risque de transmission Modification	Sous notification des zones de départ Sur notification des zones d'arrivée	Temporel et spatial. A identifier et à différencier selon les natures des mobilités à l'intérieur d'espaces emboîtés. Distinguer mobilités structurelles (migrations de pêche, pastorales, *in ex*.) et mobilités	-Collecte de données bibliographiques et d'archives sur les déplacements des populations.	-Construire des cartes des mobilités à l'échelle sous-régionale, nationale et locale sur les sites

		permanente ou temporaire des caractéristiques des lieux de départ et d'arrivée et des espaces traversés		conjoncturelles (conflit, insécurité, appauvrissement, ...)	- Collecte d'informations toponymiques géo-localisées (données issues de Gazeteer *in ex*.)	d'étude (une fois qu'ils auront été identifiés) *distinguer les périodes *distinguer les causes *distinguer les flux *distinguer les populations -Identifier les trajets, au-delà des lieux de départ et arrivée
<u>I.3.</u> **Prise en charge des patients par le personnel de santé.**	**<u>I.3.1.</u>** Localisation et fonctionnement des projets de surveillance active de MPX	Amélioration de l'éducation à la santé (sensibilisation de la pop) Augmentation de l'attractivité de la structure hébergeante	« normo ou correction de la notification, amélioration ajustement » Sur notification	Dans le district de Sankuru (2003-2009) et dans les zones du district de la Tshuapa (2009 - jusqu'à ce jour)	-Collecte de données sur la localisation, le mode de fonctionnement et la performance des systèmes de surveillance active de MPX en RDC	-Recherche de données bibliographiques et d'archives à propos des systèmes de surveillance active de MPX -Entretiens avec les acteurs et les

		Augmentation de l'aire d'aire d'attraction de la CS Renforcement de la surveillance passive Amélioration du diagnostic (à mettre plus bas) Sur stimulation de la CS (diagnostic, reporting)	Possible fausse notification			décideurs de la surveillance active de MPX
	<u>I.3.2.</u> Fonctionnement des services de santé : qualité du service et du cadre (respect des jours et horaires d'ouverture, permanence du personnel, réduction des	Modulation de l'attractivité des structures	Non notification Sous notification Correction (normo) de notification	Temporelle et spatiale au grès des changement/motivation/activité saisonnière impliquant le personnel de santé Au niveau national, à l'échelle des structures de soins (à préciser si un certain niveau d'agglomération de l'information est à envisager)	- Caractériser les structures de soins selon des critères de fonctionnement, de perception, d'aspect, et de qualité)	-Collecte des données du Ministère de la santé -Enquêtes de satisfaction à l'échelle des sites d'enquête

	heures d'attente, services réhabilités et équipés,...)					
	I.3.3. Compétence du personnel : personnel qualifié (médecin et infirmiers A1 et A2), formé et supervisé	Modulation de la capacité diagnostique du personnel de santé	Fausse et/ou sous notification	Au niveau national, à l'échelle de toutes les structures des soins.	-Caractériser le personnel des structures de soins en termes d'effectifs, de niveaux de qualification, de suivi de formation professionnelle	-Compiler l'information du ministère de la santé sur le personnel des structures de soins, leurs niveaux de qualification et les formations réalisées
	I.3.4. Absence de moyen de diagnostic complémentaire (biologie…)	Non élimination des faux positifs cliniques	Fausses notifications			
	I.3.5. Absence de (ou faible qualité	L'utilisation par le personnel de définitions de	Fausse et/ou sous notification	Au niveau national, à l'échelle de toutes les structures des soins.	Recherche des définitions de cas stables et	-Entretiens permettant d'identifier

	diagnostique de) d'un « outil/arbre diagnostic » de standardisé du MPX	stables et standardisées leur éviterait de poser de mauvais diagnostic.			standardisées du MPX dans les structures. Réalisable seulement dans les sites retenus pour enquête ?	l'utilisation des définitions de cas stables et standardisées du MPX dans les structures.
	I.3.6. Difficulté d'un diagnostic différentiel*	Confusion entre la pathologie et une/d autres maladies	Fausse notification	Au niveau national, à l'échelle de toutes les structures des soins.	Identifier la variabilité de la réalisation de diagnostic différentiel du MPX avec les autres maladies selon les structures.	-Entretiens avec les personnels soignants sur leurs pratiques médicales face au MPX - Mener une enquête de séroprévalence pour comparer les signaux dans les structures et dans la communauté
	I.3.7 Fréquence de la maladie	Méconnaissance de la pathologie dans les endroits à faible endémicité Fausse reconnaissance de	Augmentation des contrastes entre zones : Non notification et			

		la pathologie dans les zones à forte endémicité	sous notification dans les zones faible endémicité Fausse notification dans les zones à forte endémicité.			
II. RAPPORTAGE DES DONNEES						
<u>II.1.</u> **Enregistrement des données**	**<u>II.1.</u>1.** Respect des directives d'enregistrement de données	Le non-respect des directives d'enregistrement et de la centralisation de pourraient être à la base de la présence de données manquantes et/ou aberrantes dans la base de données.	Fausse notification suite à un biais d'enregistrement Sous-notification Non notification	Echelle nationale	-Rechercher les taux de promptitude et de complétude de données au niveau de chaque échelon sanitaire - Utilisation des méthodes de remplacement de données manquantes. - Réalisation des représentations graphiques pour la recherche des	Analyse de données manquantes et aberrantes.

					données aberrantes -Mesurer l'exhaustivité de données par la méthode capture et recapture	
II.2. Centralisation des données	**II.1.2** Respect des directives de centralisation de données	Le non-respect des directives de la centralisation pourraient amener à un défaut d'agrégation de données	Sous notification Sur notification	Echelle nationale	- Réalisation des représentations graphiques pour la recherche des données aberrantes -Mesurer l'exhaustivité de données par la méthode capture et recapture	Analyse de données manquantes et aberrantes.
II.3. **Notification des données**	**II.1.3** Respect des directives de notification de données	Le non-respect des directives de la centralisation pourraient amener à des erreurs de notification ou à de reportage groupé de données avec l'apparition de	Fausse notification. Sous-notification Sur notification	Echelle nationale	- Réalisation des représentations graphiques pour la recherche des données aberrantes -Mesurer l'exhaustivité de données par la méthode capture et	Analyse de données manquantes et aberrantes.

		aux clusters.			recapture	

Annexe 2 : Les items et les scores du SIA (Score d'adéquation des données de la SIMR)

1. **Mode Démarrage**

   0 : Début insidieux ou brutal sans signe évocateur obligeant le patient à consulter et à faire l'automédication.

   2 : Début brutal avec signe évocateur obligeant le patient à consulter comme diarrhée profuse, diarrhée avec du sang, cas déshydratation sévère, forte douleur, comas, …).

2. **Létalité sans traitement**

   0 : <5 %

   1 : 5 à 19 %

   2 : > 20 %

3. **Symptômes après le démarrage poussant les patients à consulter**

   0 : symptômes n'obligeant pas le patient à consulter immédiatement les structures des soins.

   2 : symptômes n'obligeant pas le patient à consulter immédiatement les structures des soins (forte douleurs, apparition du sang, diarrhée avec forte déshydratation, présence de l'ictère).

4. **Délais moyen d'incubation**

   0 : > 14 jours

   1 : 7 à 14 jours

   2 : < 7 jours

5. **Contagiosité (contact direct ou gouttelette/ d'aérosol, féco-oral, vecteur + virulence du germe)**

   0 : Maladie non contagieuse.

   1 : Maladie contagieuse (féco-oral, ingestion d'eau et aliments contaminés + germe d'une virulence modérée).

   2 : Maladie hautement contagieuse (contact direct ou gouttelette/ d'aérosol + germe très virulent).

6. **Nom local**

0 : Pas de nom local (souvent maladie nouvelle dans la région).

1 : Nom local connu, mais changeant en fonction des dialectes d'une localité à une autre (exp : « Mbo lokesu » pour désigner la coqueluche avec ses toux quinteuses spécifiques, dans les localités Ntomba du territoire de Inongo dans le Mai-Ndombe).

2 : Nom local connu dans une langue locale et le même nom est largement partagée par plusieurs localités (exemple : « Kipindu-pindu » pour désigner la diarrhée cholériforme dans tout l'espace swahiliphone de l'Est de la RDC).

7. **Notification annuelle des épidémies par région du pays**

0 : Moins d'une épidémie dans les 5 dernières années.

1 : 2 à 4 épidémies dans les 5 dernières années.

2 : Une épidémie par année dans les 5 dernières années.

8. **Validité/VPP**

0 : VPP < 20 %
1 : VPP de 20 à 40 %
2 : VPP > 40 %

9. **Distribution de l'aire des épidémies**

0 : Epidémies rapportées par moins de 20 % des ZS ou Districts sanitaires du pays.

1 : Epidémies rapportées par plus de 20 % des ZS ou Districts sanitaires du pays.

10. **Appui d'un programme par un partenaire dans la lutte contre cette maladie**

0 : Absence d'un partenaire pour appuyer la lutte.

1 : Présence d'un partenaire pour appuyer la lutte.

11. **Programme d'élimination ou d'éradication ou de contrôle**

0 : Maladie non contenue dans un programme d'élimination ou d'éradication.

1 : Maladie non contenue dans un programme d'élimination ou d'éradication.

12. **Riposte immédiate**

0 : Maladie non concernée par une déclaration immédiate déclenchant une riposte immédiate.

1 : Maladie à déclaration immédiate déclenchant une riposte immédiate.

Annexe 3 : Réponses aux items mode de démarrage, létalité sans traitement, symptômes après le démarrage, délais moyen d'incubation, contagiosité et validité/Valeur Prédictive Positive (VPP) du SIA.

Maladie	**Mode Démarrage (qui oblige les patients à consulter et ne pas faire l'automédication)**	**Létalité sans traitement**	**Symptômes après le démarrage poussant les patients à consulter** (forte douleurs, apparition du sang, diarrhée avec forte déshydratation, présence de l'ictère)	**Délais moyen d'incubation**	**Contagiosité (contact direct ou gouttelette/ d'aérosol, féco-oral, vecteur + virulence du germe)**	**Validité/Valeur Prédictive Positive (VPP) (selon les résultats réalisés à l'Institut National de Recherche Bio-Médical)**
Fièvres hémorragiques	Brutal avec fièvre et un syndrome pseudo-palustre (automédication)	60 à 90 %	Apparition du syndrome hémorragique.	8 et 10 jours (2 à 21 jours)	Hautement contagieuses (contact direct et germe très virulent)	Mweka 2007 : 26/57 (45,6 %), Mweka : 2008 7/18 (38,9 %), Boende 2004 : 36/90 (40 %), Total : 69/165, soit 41,8 %
Choléra	Brutal avec diarrhée profuse.	25 à 50 %	Diarrhée avec forte déshydratation.	Quelques heures à 5 jours	Hautement contagieux (féco-oral mais germe très virulent)	33 %
Diarrhées sanglantes	Brutal avec diarrhée avec du sang et mucus.	1 à 15 %	Diarrhée avec sang.	1 à 4 jours	Contagieuses (féco-oral et germe d'une	38 % (28 % pour Shigella, 7 % Salmonelles et 3 % pour

					virulence modérée)	les E. Coli)
Rougeole	Brutal avec catarrhe occulo-nasal et éruptions cutanées.	1 à 5 %	Fièvre persistante et éruptions cutanées chez l'enfant.	10 à 12 jours	Hautement contagieuse (gouttelette/ d'aérosol et germe très virulent)	2008 à 2014 : 373/1003, soit 37 %.
Paralysie flasque aiguë	Démarrage insidieux avec fièvre et un syndrome pseudo-palustre (automédication)	5 à 10 %	Apparition d'une paralysie flasque aigüe chez un enfant.	6 à 20 jours	Hautement contagieuse (féco-oral, ingestion d'eau et aliments contaminés mais germe très	Pas de résultats pour le moment mais c'est une pathologie sous éradication et beaucoup d'Infirmiers la connaissent.
Monkeypox	Fièvre aigue associée à un syndrome pseudo-palustre (automédication)	10 à 15 % (2,5 à 20 %)	Fièvre persistante et éruptions cutanées (tendance à aller chez les tradipraticiens)	10 à 14 jours	Hautement contagieux (contact direct et germe virulent)	50,4 %
Méningite	Brutal avec fièvre et un syndrome pseudo-palustre (automédication)	50 %	Pas de symptôme spécifique qui pousse à la consultation.	4 jours (2 à 10 jours)	Hautement contagieuse (gouttelette/ d'aérosol et germe très virulent)	2004-2012 : surveillance sentinelle de 2 villes (Kinshasa et Kananga) : 99/730, soit 13,6 %.
Peste	Brutal avec fièvre et symptômes pseudo-palustres (automédication)	30 à 60 %	Pas de symptôme spécifique qui pousse à la consultation.	2 à 7 jours.	Hautement contagieuse (piqûre d'une puce infectée,	2000-2014, 75/224 : 33,4 %.

Infections respiratoires aigües	Début insidieux commençant par rhino-pharyngite (toux et rhume n'obligeant pas les patients à consulter)	15 % de tous les décès des enfants < à 5 ans dans le monde	Toux et/ou une respiration difficile.	2 à 6 jours	Contagieuses (gouttelette/ d'aérosol et germe d'une virulence modérée)	Pas de confirmation biologique réalisée.
Coqueluche	Début brutal signes non spécifiques d'infection des voies aériennes supérieures (rhinite, éternuement, toux et fièvre) (automédication)	1 à 5 %	Toux persistante et quinteuse avec une respiration difficile.	7 à 10 jours (5 à 21 jours)	Hautement contagieuse (gouttelette de salive et germe très virulent)	Pas de données mais selon la littérature, le Diagnostic biologique direct est très peu sensible : 15 à 45 %.
Tétanos néonatal	Début insidieux sans signe particulier.	70 à 100 %	Rigidité de la bouche du bébé + refus de téter et/ou convulsions qui poussent à la consultation bien que c'est trop tard.	2 à 3 jours	Pas contagieux	Pas d'examen de confirmation biologique mais dès que les symptômes s'installent, il est difficile de se tromper.
Paludisme	Brutal avec fièvre, céphalées, cervicalgies disparaissant après 2 ou 3 jours (automédication)	1ère cause de décès des enfants dans les pays en voie de développement concernés	Apparition de l'anémie ou comas chez les enfants.	7 jours (10 à 15 jours)	Pas contagieux	Pas de données mais selon la littérature et la définition clinique, le Diagnostic biologique est très peu sensible
Fièvre jaune	Brutal avec fièvre et syndrome pseudo-palustre (automédication)	5 à 15 % mais 50 % atteint de la forme grave meurent.	L'ictère va pousser les gens à consulter.	3 à 6 jours	Pas contagieux mais avec la capacité de donner de grandes épidémies dans	2000-2014, 22/1517 : 1,45 %.

					des villes avec fortes densité.	
Fièvre typhoïde	Brutal avec fièvre persistante et symptômes pseudo-palustres (automédication)	20 à 30 %	Pas de signes spécifiques car quand apparait la perforation typhique, c'est trop tard.	7 à 21 jours	Contagieuse (féco-oral, ingestion d'eau et aliments contaminés mais germe très virulent)	Pas de données mais selon la littérature et la définition clinique, le Diagnostic biologique est très peu sensible**.**
Rage	Début insidieux sans signes spécifiques obligeant le patient à consulter. +	100 %	Pas de signes car lorsqu'ils apparaissent, c'est trop tard.	1 à 3 mois	Pas contagieux	C'est difficile de poser un diagnostic, surtout avec un long délai d'incubation et à l'absence de lien surtout avec le niveau des infirmiers des CS.

Annexe 4: Résumé du poster présenté à la conférence sur l'Impact des Changements Environnementaux Sur les maladies infectieuses (IECD), Trieste, Italie, 17 au 19 mai 2017

Title: Monkey pox in the Democratic Republic of Congo (DRC): identification of the epicenter of the disease?

Summary

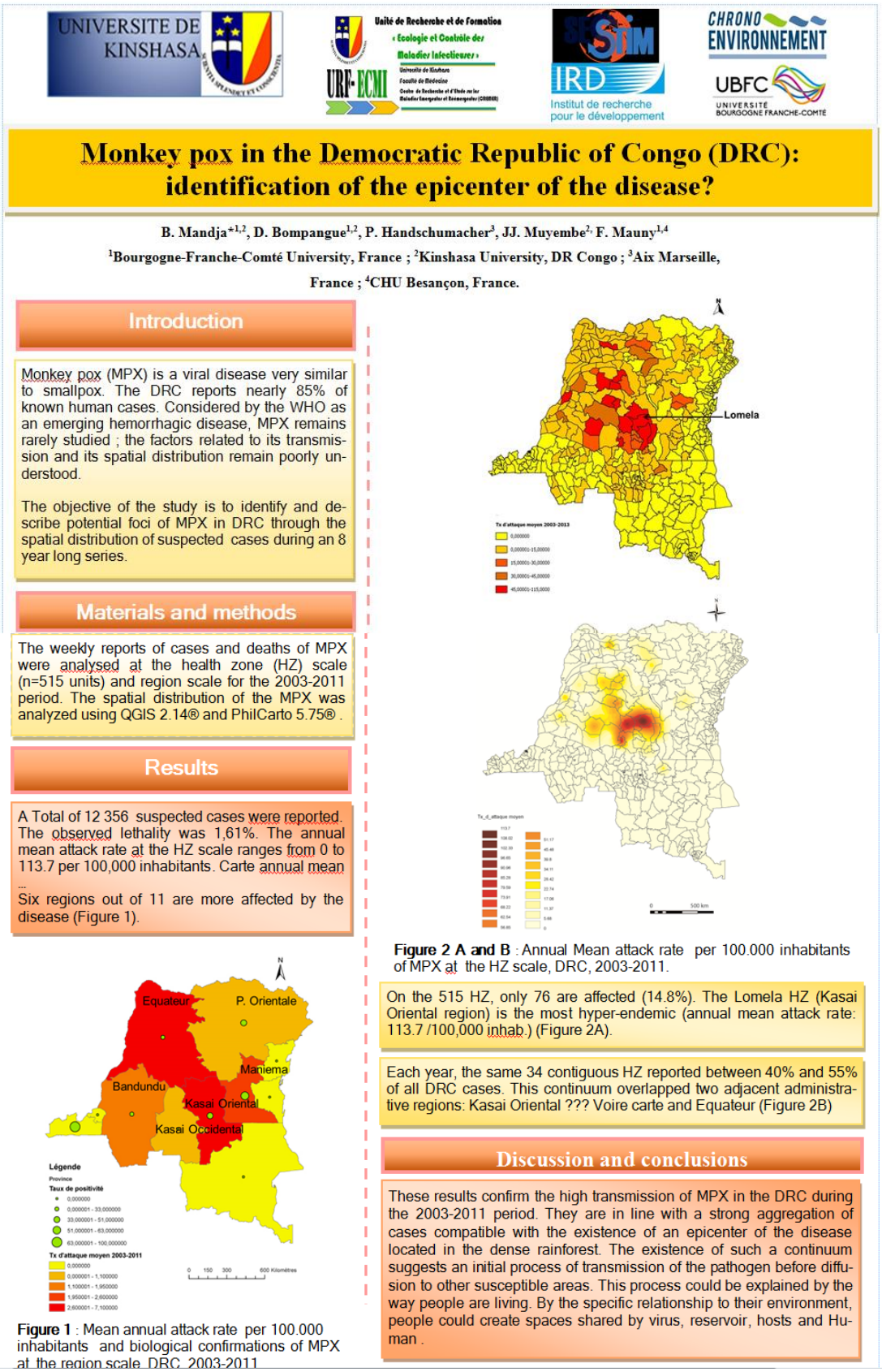
Introduction: MPX is a viral disease very similar to smallpox. The DRC reports nearly 85 % of known human cases. Considered by the WHO as an emerging hemorrhagic virus, MPX remains a rarely studied disease. The factors related to its transmission and spatial distributions remain poorly understood.

The objective of the study is to describe the spatial distribution of epidemic foci of MPX in the DRC.

Materials and methods: Between 2003 and 2011, weekly series of cases and deaths of MPX, reported at different geographical scales, were analyzed. The spatial description of the cases was done using thematic maps of attack rates. The software QGIS 2.2.0®, PhilCarto® and Stat Scan ® were used.

Results: A total of 12 356 suspected cases of MPX were from 2003 to 2011. The lethality was 1.61 %. The average attack rate in the DRC was 2.32 cases per 100,000 populations. The distribution of the disease was heterogeneous: the mean annual attack rate at the ZS scale ranged from 0 to 113.7 per 100,000 populations; each year, the same 34 contiguous ZS reported between 40 % and 55 % of all DRC cases. This continuum was located on the border between the province of Kasai Oriental and Equateur.

Discussion and conclusion: These results confirm the high transmission of MPX in the DRC during the period 2003 and 2011. They suggest a strong aggregation of cases compatible with the existence of an epicenter of the disease located in dense rainforest, of the initial processes of transmission of the pathogen before diffusion to other susceptible areas. This high prevalence could be explained by the way people live and their relationship to the environment.



Monkey pox in the Democratic Republic of Congo (DRC): identification of the epicenter of the disease?

B. Mandja*[1,2], D. Bompangue[1,2], P. Handschumacher[3], JJ. Muyembe[2], F. Mauny[1,4]

[1]Bourgogne-Franche-Comté University, France ; [2]Kinshasa University, DR Congo ; [3]Aix Marseille, France ; [4]CHU Besançon, France.

Introduction

Monkey pox (MPX) is a viral disease very similar to smallpox. The DRC reports nearly 85% of known human cases. Considered by the WHO as an emerging hemorrhagic disease, MPX remains rarely studied ; the factors related to its transmission and its spatial distribution remain poorly understood.

The objective of the study is to identify and describe potential foci of MPX in DRC through the spatial distribution of suspected cases during an 8 year long series.

Materials and methods

The weekly reports of cases and deaths of MPX were analysed at the health zone (HZ) scale (n=515 units) and region scale for the 2003-2011 period. The spatial distribution of the MPX was analyzed using QGIS 2.14® and PhilCarto 5.75® .

Results

A Total of 12 356 suspected cases were reported. The observed lethality was 1,61%. The annual mean attack rate at the HZ scale ranges from 0 to 113.7 per 100,000 inhabitants. Carte annual mean ...

Six regions out of 11 are more affected by the disease (Figure 1).

Figure 1 : Mean annual attack rate per 100.000 inhabitants and biological confirmations of MPX at the region scale, DRC, 2003-2011

Figure 2 A and B : Annual Mean attack rate per 100.000 inhabitants of MPX at the HZ scale, DRC, 2003-2011.

On the 515 HZ, only 76 are affected (14.8%). The Lomela HZ (Kasai Oriental region) is the most hyper-endemic (annual mean attack rate: 113.7 /100,000 inhab.) (Figure 2A).

Each year, the same 34 contiguous HZ reported between 40% and 55% of all DRC cases. This continuum overlapped two adjacent administrative regions: Kasai Oriental ??? Voire carte and Equateur (Figure 2B)

Discussion and conclusions

These results confirm the high transmission of MPX in the DRC during the 2003-2011 period. They are in line with a strong aggregation of cases compatible with the existence of an epicenter of the disease located in the dense rainforest. The existence of such a continuum suggests an initial process of transmission of the pathogen before diffusion to other susceptible areas. This process could be explained by the way people are living. By the specific relationship to their environment, people could create spaces shared by virus, reservoir, hosts and Human .

Annexe 5: Poster présenté à la conférence sur l'Impact des Changements Environnementaux Sur les maladies infectieuses (IECD), Trieste, Italie, 17 au 19 mai 2017

Culture scientifique Bien-Aimé, chasseur de virus

Bien-Aimé Mandja est médecin et chercheur en éco-épidémiologie. Il achève actuellement une thèse en Bourgogne Franche-Comté en cotutelle avec l'Université de Kinshasa, visant à décrire la dynamique spatio-temporelle des épidémies de monkeypox en République démocratique du Congo. Dit autrement, Bien-Aimé est un « enquêteur » dont la principale mission est d'étudier les endroits, les périodes et les personnes touchés par cette maladie. Il est un détective à la recherche de la compréhension des mécanismes d'apparition et de la persistance de cette maladie dans la population congolaise. Son arme principale est la collecte des informations sur tous les patients qui ont souffert du monkeypox de 2000 à 2015. Il dessine ensuite les cartes représentant les cas de cette maladie et analyse la façon dont ils se répartissent dans le temps. Bien-Aimé développe également des méthodes en lien avec la sociologie.

© Rémi Meyer

Bien-Aimé Mandja lors d'un Speed Searching à la Nuit Européenne des Chercheurs 2017 à Besançon (site de l'Arsenal-Saint-Jacques)

Le monkeypox, c'est la variole du singe, une maladie qui a émergé dans les années 70 suite à l'éradication de la variole. Cette dernière disparue, le vaccin n'était plus administré aux enfants, qui n'avaient donc plus la capacité de se défendre contre cet autre type de variole, de la même famille des virus hémorragiques. Le premier cas de monkeypox est apparu en 1970 au Zaïre – aujourd'hui République Démocratique du Congo -. Le travail de recherche de Bien-Aimé Mandja a été d'identifier les régions du Congo les plus touchées par la variole du singe, qui se sont avérées être les forêts denses équatoriales. Le chercheur a pour cela travaillé à partir d'une banque de données établie entre 2010 et 2016, composée de 20.000 patients.

Une enquête socio-anthropologique a également été menée par Bien-Aimé. Observer la manière dont vivent les populations touchées par la variole du singe, afin de déterminer comment s'effectue la contamination. Il avait notamment observé que certains villages étaient particulièrement touchés, avec une recrudescence en juin-juillet-août, alors qu'aucun cas de cette maladie n'avait été répertorié dans d'autres villages. Autre observation importante : les malades touchés étaient en majorité des élèves en vacances. Ces derniers partaient en effet à la chasse avec leurs parents dans les forêts, et c'est là qu'ils entraient en contact avec des singes contaminés, le virus se transmettant par contact. Un travail de sensibilisation est donc mené auprès des familles pour leur éviter d'entrer en contact avec les singes. La prévention semble ici la meilleure solution, l'option vaccinale étant impossible. La variole du singe reste en effet grave et entraîne de 10 à 15% de décès, mais l'épidémie de SIDA qui sévit en Afrique rend impropre l'utilisation du vaccin pour la variole traditionnelle. Pourtant efficace à 85% contre le monkeypox, ce dernier contaminerait à coup sûr les personnes séropositives, qui ne possèdent pas les défenses immunitaires suffisantes pour combattre la souche de virus contenue dans le vaccin.

Bien-Aimé est donc bien un enquêteur ! En tant que médecin épidémiologiste, il analyse les informations remontées par les médecins cliniciens, qui rencontrent les malades dans leurs cabinets et peuvent observer sur le terrain le surgissement ou l'accroissement d'infections particulières. C'est par exemple le travail de l'épidémiologie qui avait permis de faire le lien entre certains cas de cancers et l'amiante. L'épidémiologiste est un travailleur de terrain, qui doit étudier le champ d'action des virus et des bactéries, les traquer d'une certaine manière, afin de trouver des moyens efficaces de les contenir, voire, dans le meilleur des cas, de les éradiquer.

- Dominique Demangeot -

Annexe 6: Article publié dans le journal Diversions de Besançon de novembre 2017

Annexe 7: Origine des données et approches utilisées pour la construction des variables environnementales

La proportion de la superficie de la ZS couverte par une forêt dense

L'occupation du sol de la RDC a été reconstituée à partir des données satellites multi-temporelles du projet FACET (Forêts d'Afrique Centrale Évaluées par Télédétection), qui est une initiative de l'Observatoire Satellitaire des Forêts d'Afrique Centrale (OSFAC) pour le suivi des forêts d'Afrique Centrale (https://osfac.net/). Ces données ont été téléchargées sur le site ftp://congo.iluci.org/FACET/DRC/. Une recherche exhaustive des archives Landsat Enhanced Thematic Mapper Plus (ETM+) a été effectuée résultant en 8.881 images, contenant moins de 50 % de couverture nuageuse selon les métadonnées, qui ont permis de générer les analyses de l'étendue et de la perte du couvert forestier ainsi que de l'étendue des cours d'eau. Trois images mosaïques sans couture et sans couverture nuageuse couvrant l'entièreté de la République démocratique du Congo ont été retenues. Ces trois mosaïques ont été réalisées sur base des bandes moyennes infrarouge, proche infrarouge et rouge du capteur ETM+ et représentent des images raster composées multi-temporelles pour 2000- 2005, 2005-2010 et 2010-2015. Les données ETM+ ont été ré-échantillonnées à une résolution spatiale de 60 m. Les valeurs de réflectance par bande ont été échelonnées sur des valeurs numériques allant de 1 à 255, DN = 0 représentant les zones sans données ou les zones hors de la RDC. Ces trois images raster ont été superposées sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et a été réalisée l'extraction des données catégorielles des rasters du couvert végétal par rapport à chaque ZS à l'aide ArcGIS. Le couvert végétal était représenté par les différents types de végétation suivants : forêt primaire dense humide, forêt secondaire, savane arborée et savane herbeuse.

La proportion de la superficie de la ZS avec déforestation ou le taux de déforestation
Elle a été utilisée comme proxy des activités réalisées par l'homme le mettant à risque : agriculture, exploitation forestière, production de charbon…). Les données de la déforestation ont été extraites à partir de mêmes trois images raster d'occupation du sol de la RDC, qui comprenaient les informations sur le couvert végétal et la perte du couvert forestier en 2000, 2010 et 2015. La superposition des images raster sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC a permis aussi d'extraire la proportion de la superficie avec déforestation en pourcentage pour chaque ZS pour les 3 périodes.

La proportion de la superficie de la ZS traversée par des rivières ou cours d'eau

Elle a été utilisée comme proxy d'une alimentation alternative à la viande de brousse via la pêche. Cette donnée a aussi été extraite à partir de trois images raster de raster d'occupation du sol de la RDC, qui comprenaient également les informations sur les cours d'eau traversant chaque ZS. La superposition de ces images raster sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC a permis aussi d'obtenir la proportion de la superficie de la ZS traversée par des rivières ou cours d'eau en pourcentage pour les 3 années.

L'Indice de bien-être Economique (IBE)

Cet indice a été estimé lors la deuxième enquête démographique et de santé réalisée en RDC entre 2013 et 2014 (MPSMRM, MSP et ICF International, 2014). L'EDS est une enquête représentative qui a été réalisée auprès de 18 360 ménages. L'IBE est construit à partir des informations sur la possession par les ménages de certains biens durables (télévision, radio, etc.) et sur certaines caractéristiques du logement (disponibilité de l'électricité, type d'approvisionnement en eau de boisson, type de toilettes, matériau de revêtement du sol, nombre de pièces utilisées pour dormir, type de combustible pour la cuisine, etc.). L'indice est construit de la manière suivante : 1) affectation d'un poids ou d'un score à chacun des biens ou caractéristiques des ménages (score ou coefficient) généré à partir d'une analyse en composantes principales ; 2) standardisation des scores selon une distribution normale standard de moyenne 0 et d'écart-type 1; 3) attribution et sommation de tous les scores pour chaque ménage ; 4) classement des ménages par ordre croissant de score total selon cinq catégories d'effectifs égaux appelées quintiles, allant de 1 (le quintile le plus bas) à 5 (le quintile le plus élevé). Nous avons utilisé la classification de différents districts selon cet indice trouvé lors de cette enquête. Nous avons fait la sommation du quintile le plus bas avec le second quintile pour correspondre à un proxy de pauvreté que nous avons affectée aux ZS du district correspondant.

L'altitude

Ces données ont été issues de la mission SRTM (Shuttle Radar Topography Mission). En dehors des USA et de leurs territoires associés, une mesure d'altitude est prise tous les 90m. Ceci permet de tracer des isolignes d'altitudes largement assez précises à l'échelle de la toute la RDC. Les informations se présentent sous la forme de fonds raster ont été obtenues sur le site http://srtm.csi.cgiar.org/. Afin de couvrir l'ensemble du territoire de RDC, 19 images

raster ont été téléchargées. Celles-ci ont été par la suite mosaïquées en une image unique. L'image raster a été superposée sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et a été réalisée l'extraction des données d'altitude moyenne pour chaque ZS à l'aide ArcGIS.

Les données climatiques

Ces données ont été téléchargées sur le site http://worldclim.org/bioclim. Elles concernent les données de précipitations et températures mensuelles moyennées sur 30 ans (1970-2000). Les variables sont collectées à l'échelle 30 secondes d'arc (~1 km2). Chaque fichier zip contient 12 fichiers GeoTiff (.tif), 1 par mois (Janvier = 1; Décembre = 12). L'image raster a été superposée sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et a été réalisée l'extraction des données de précipitations moyenne (mm), températures minimum, maximum et moyenne (°C) pour chaque ZS à l'aide ArcGIS.

Les données sanitaires

Ces données ont été collectées au niveau du site de la Cellule d'Analyse des Indicateurs de Développement de la RDC (https://www.caid.cd). Dans chaque territoire ou ville, les données suivantes étaient disponibles pour chaque ZS : nombre d'hôpitaux, nombre de centres de santé, nombre de médecins, nombre d'infirmiers, nombre de lits montés dans les d'hôpitaux et le nombre de lits montés dans les centres de santé. A partir de ces données, deux indicateurs ont été calculés : le nombre de médecins pour 10 000 habitants et le nombre d'infirmiers pour 1000 habitants dans chaque ZS.

La densité

Cette donnée a été calculée en divisant la population de chaque ZS par sa superficie. La superficie de chaque ZS a été extraite à partir du site de la division de la population des nations unies http://esa.un.org/wpp/.

Le pourcentage d'espace occupé par routes, voies ferrées et cours d'eau par ZS

Les routes, les voies ferrées et les cours d'eau de la RDC ont été obtenues sous format Shapefile ESRI sur les sites https://data.humdata.org/dataset/ (DR Congo – Settlements) et http://www.rgc.cd (Référentiel Géographique du Congo). Ces fonds vectoriels ont été convertis en raster à l'aide ArcGIS. Ces rasters ont été superposés sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et ont été extraites les données catégorielles de ces rasters pour chaque ZS.

La densité moyenne de villages et des villes par ZS

Les villages (localités) et des villes de la RDC ont été collectées sous format Shapefile ESRI sur les sites https://data.humdata.org/dataset/ (DR Congo – Settlements) et http://www.rgc.cd (Référentiel Géographique du Congo). A partir de ces Shapefile, ont d'abord été calculées les densités de villages et de villes pour chaque ZS et le résultat a été transformé en un fichier raster « Densité_Villages » ou « Densité_Villes ». Ces rasters ont été superposés sur le Shapefile de 515 ZS de la RDC et ont été calculées les valeurs moyennes de villages et de villes par ZS à l'aide ArcGIS.

http://www.worldpop.org.uk/data/

La population estimée par carré de grille

Cette population a été estimée selon une approche de modélisation combinant les données de dénombrement de la population actualisée (données des derniers recensements disponibles ou estimations officielles de la taille de la population) avec les images satellitaires à haute résolution (100 m de résolution) des étendues d'habitats pour réaliser les cartes de la distribution spatiale des populations en Afrique (Linard et al., 2012). Deux versions de cartes ont été produites pour l'année 2010 en Afrique : une avec la population totale ajustée aux estimations nationales du PNUD et l'autre non ajustée. C'est la base ajustée qui était collectée sur le site de la division de la population des Nations Unies (http://esa.un.org/wpp/).

Les Feux de forêt et de brousse

Ces données sont datées et géo-localisées à partir d'images MODIS fournies par la Nasa sur le site https://earthdata.nasa.gov/earth-observation-data/near-real-time/firms/active-fire-data. La demande d'extraction a été faite le 11/05/2018 et les données ont été obtenues le même jour. Ces données peuvent être extraites par ZS. En fonction des demandes, il sera donc

possible de produire des cartes de survenue des feux de forêt et de brousse par période à l'échelle des ZS et les données récoltées dans des fichiers spécifiques. Les données sont affectées d'un pourcentage de vraisemblance de l'information pour chaque événement recensé. Deux indicateurs ont été calculés : les feux de brousse précoces (janvier à juin) et les feux de brousse tardifs (juillet à décembre).