



# Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Stratégie de surveillance

B Henry<sup>1,2</sup> au nom du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique (GTPCP)\*

## Résumé

Le guide *Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de planification pour le secteur de la santé* (PCGP) est un document d'orientation qui présente les activités de préparation clés du secteur de la santé conçues pour garantir que le Canada est prêt à réagir à la prochaine pandémie de grippe. Le présent article esquisse la stratégie canadienne de surveillance de la grippe pandémique telle qu'elle est décrite dans l'*Annexe traitant de la surveillance* du PCGP. Cette stratégie s'appuie sur les activités de surveillance réalisées pour la grippe saisonnière et intègre les leçons retenues de la pandémie de grippe H1N1 de 2009, notamment un meilleur partage de l'information, de meilleurs liens électroniques entre les partenaires fédéraux, provinciaux et territoriaux (FPT) et une meilleure surveillance dans les villages autochtones. Parmi les éléments clés de la stratégie de surveillance, mentionnons la détection précoce et l'investigation d'un nouveau virus de la grippe grâce à la déclaration des cas ou des grappes de cas d'infection respiratoire aiguë grave et la détection en laboratoire des nouveaux virus de la grippe. La surveillance communautaire fournira de l'information sur la gravité clinique, les groupes d'âge touchés et les facteurs de risque associés aux formes graves de la maladie. La surveillance des issues graves permettra de recueillir des données sur les cas d'hospitalisation et de décès. La surveillance en laboratoire comprendra des rapports hebdomadaires sur les détections de virus respiratoires. Les activités d'intervention peuvent être adaptées aux exigences des différents degrés d'activité et de répercussions d'une pandémie et s'appuient sur un ensemble d'éléments déclencheurs pour leur activation et leur désactivation. La surveillance sera liée à d'autres éléments de l'intervention, comme les communications, la recherche, la mesure et l'évaluation. Il s'agit d'un document évolutif qui sera régulièrement mis à jour.

## Affiliations

<sup>1</sup> Présidente du GTPCP

<sup>2</sup> Bureau de l'administrateur provincial de la santé, Victoria (Colombie-Britannique)

## \*Correspondance:

[CPIPTGSecretariat-GTPCPSecretariat@phac-aspc.gc.ca](mailto:CPIPTGSecretariat-GTPCPSecretariat@phac-aspc.gc.ca)

**Citation proposée :** Henry B au nom du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique (GTPCP). Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Stratégie de surveillance. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2018;43(1):16-20.

## Introduction

La surveillance de la santé publique, c'est-à-dire la collecte et l'analyse systématiques des données sanitaires requises pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation des mesures de santé publique, est une fonction clé lors d'une pandémie de grippe (1). La surveillance des données au moment opportun fournit de l'information sur les répercussions du nouveau virus et sur la transmission de la pandémie dans différentes régions et populations, ce qui permet d'éclairer les décisions sur les activités de contrôle de la pandémie, comme l'utilisation de vaccins et d'autres types d'interventions.

La stratégie canadienne de surveillance en cas de pandémie, décrite dans l'*Annexe traitant de la surveillance* (2) du guide *Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de planification pour le secteur de la santé* (PCGP) (3), fournit des conseils techniques et opérationnels aux ministères de la Santé fédéral, provinciaux et territoriaux (FPT) et aux autres participants aux activités de surveillance, comme les professionnels de la santé et les laboratoires. Elle décrit les activités de surveillance réalisées en collaboration par l'ensemble

des territoires de compétence FPT et coordonnées à l'échelle nationale par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Les activités d'intervention peuvent être adaptées aux exigences des différents degrés d'activité et de répercussions d'une pandémie et s'appuient sur un ensemble d'éléments déclencheurs pour l'activation et la désactivation d'activités de surveillance précises à différents stades d'une pandémie.

La stratégie de surveillance intègre plusieurs des leçons retenues relativement à la fonction de surveillance lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009. Parmi ces leçons, mentionnons notamment un meilleur partage de l'information entre les partenaires fédéraux et les partenaires provinciaux et territoriaux (PT), un système national de surveillance plus intégré favorisant de meilleurs liens électroniques entre les partenaires, ainsi que des systèmes de surveillance améliorés dans les collectivités métisses, inuites et des Premières nations. Le présent article propose un résumé de l'*Annexe traitant de la surveillance* du PCGP (2), qui a été mise à jour récemment.



## Objectifs

Pour appuyer les objectifs plus larges du PCGP (réduire au minimum la morbidité grave et la mortalité en général, de même que les perturbations sociales), la stratégie de surveillance a pour objectif de fournir des renseignements de haute qualité et en temps opportun pour :

- déterminer quand et où l'activité grippale survient et quelles sont les caractéristiques des personnes touchées;
- déterminer et surveiller les conditions sous-jacentes à risque associées aux formes graves de la maladie;
- décrire les profils cliniques de la maladie;
- évaluer et surveiller l'impact relatif de la pandémie;
- déceler les changements dans la caractérisation antigénique et génétique du virus pandémique et de sa sensibilité aux antiviraux;
- appuyer la mise en œuvre des interventions et l'évaluation de leurs répercussions.

## Contexte canadien

La surveillance en cas de pandémie comprend un volet épidémiologique et un volet laboratoire. Elle repose sur les systèmes de surveillance FPT qui existent déjà pour la grippe saisonnière et tire profit des processus éprouvés et des liens existants au sein des organisations de santé publique du pays et d'ailleurs dans le monde. Parmi les systèmes de surveillance de la grippe saisonnière, mentionnons Surveillance de l'influenza (le système national de surveillance de la grippe au Canada), le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT), le Réseau de surveillance des cas graves (Réseau SOS) et le Réseau de surveillance par praticiens sentinelles (SPSN). Cependant, puisque les systèmes de surveillance de la grippe saisonnière ne fournissent pas de données sur le spectre complet de la maladie, la surveillance en cas de pandémie peut être accentuée par des études spéciales ciblant des régions géographiques, des communautés ou des groupes vulnérables précis au sein de la population afin d'obtenir des données sur les personnes symptomatiques qui ne cherchent pas à obtenir des soins de santé, ainsi que sur les personnes infectées qui ne présentent pas de symptômes.

Une pandémie de grippe s'accompagne d'un certain nombre d'incertitudes et de variables qui nécessitent des capacités et des activités particulières en matière de surveillance. Puisque le moment où survient une pandémie et les caractéristiques qui lui sont propres ne sont pas connus d'avance, la surveillance en cas de pandémie doit pouvoir être adaptée au niveau d'impact et à l'évolution des conditions. Il faut aussi un certain degré de souplesse et d'adaptabilité pour répondre adéquatement aux conditions variables dans les différentes régions du Canada. En effet, compte tenu de la taille du pays, les conditions pandémiques (comme l'intensité, le moment et la souche dominante) peuvent varier d'une région à l'autre. La diversité géographique et socioculturelle des populations canadiennes exige également de la flexibilité pour adapter les activités de surveillance aux besoins et aux capacités des diverses régions et populations. Enfin, les activités de surveillance pendant une pandémie doivent tenir compte de considérations d'ordre éthique, comme la confidentialité des données pour prévenir une stigmatisation non intentionnelle, ainsi que de considérations d'ordre juridique, comme les ententes de partage des données

permettant de répondre plus facilement aux besoins en matière de rapports.

## Éléments clés de la stratégie de surveillance

### Détection précoce et investigation

La détection précoce et l'investigation d'un nouveau virus de la grippe peuvent découler de la détection de signes d'événements, comme des cas ou des grappes de cas d'infection respiratoire aiguë grave et la détection en laboratoire de nouveaux virus de la grippe. C'est pourquoi la participation des hôpitaux à la surveillance des infections respiratoires aiguës graves est importante pour détecter les nouveaux virus. Une fois qu'un nouveau virus est confirmé par des analyses en laboratoire et qu'on détermine le sous-type de virus, les autorités locales de santé publique mèneront des enquêtes sur les cas et les contacts, avec l'appui des autorités FPT au besoin. À leur tour, les PT devraient signaler les cas à l'ASPC dans les 24 heures afin de respecter les exigences de déclaration à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), énoncées dans le *Règlement sanitaire international* (4).

### Surveillance communautaire

La surveillance de la pandémie à l'échelle communautaire fournit des renseignements sur l'apparition de la grippe, dont des données sur la gravité clinique, les groupes d'âge touchés et les facteurs de risque associés aux formes graves de la maladie. Cette surveillance permet aussi de recueillir des données sur la progression de la pandémie, permettant ainsi aux autorités locales de prévoir les besoins en matière d'intervention. La surveillance de la pandémie à l'échelle communautaire est fondée sur les composantes saisonnières du programme Surveillance de l'influenza : rapports réguliers par les PT sur les niveaux d'activité grippale et les éclosions de syndrome grippal (SG) pour surveiller la transmission géographique et les tendances au fil du temps, et surveillance syndromique, comme les consultations de patients pour le SG, les appels aux services Télésanté/Info-Santé des PT, ainsi que les données sur les ordonnances d'antiviraux et les ventes de médicaments sans ordonnance liés à la grippe et au SG.

### Surveillance des issues graves

La surveillance des issues graves, qui recueille des données sur les cas graves, comme les hospitalisations, les admissions en soins intensifs et les formulaires de décès, est un élément important de la surveillance de la grippe pandémique. Les données issues de la surveillance des issues graves permettent de quantifier l'impact sur le système de soins de santé, de déterminer les situations associées à un risque élevé afin d'établir les priorités en matière de vaccination et d'antiviraux, d'évaluer l'efficacité de la vaccination et d'examiner la nécessité de prendre des mesures de santé publique additionnelles. La surveillance des issues graves pour la grippe saisonnière se fait au moyen de rapports sur les hospitalisations et les décès fournis par certains PT, ainsi que par le biais du programme IMPACT, un réseau de surveillance dans les hôpitaux pédiatriques, et du Réseau SOS, un réseau de surveillance sentinelle de la grippe



dans les hôpitaux qui fournit des renseignements détaillés sur une base individuelle des cas d'hospitalisation ou de décès d'adultes.

## Surveillance en laboratoire

La surveillance en laboratoire inclut des rapports hebdomadaires sur les détections de virus respiratoires, dont le nombre de tests positifs pour l'influenza, par type et sous-type. Ces données sont signalées au programme Surveillance de l'influenza par l'intermédiaire du Programme de surveillance et de détection de virus des voies respiratoires (5) des laboratoires sentinelles, de même qu'au Système mondial de surveillance de la grippe par l'intermédiaire de l'outil FluNet de l'OMS (6). Les laboratoires de santé publique ont aussi un protocole à suivre pour soumettre une proportion des échantillons de virus et des prélèvements auprès des patients, que le Laboratoire national de microbiologie (LNM) analyse pour caractériser les souches et évaluer leur résistance aux antiviraux, de façon à éclairer le programme d'immunisation continue ou la stratégie antivirale en cas de pandémie. Des lignes directrices sur la réalisation de ces fonctions de laboratoire par les laboratoires fédéraux, provinciaux et de première ligne sont fournies dans l'*Annexe à l'intention des laboratoires* (7) et résumées dans un article de ce numéro du *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) (8).

## Études spéciales

Il est possible que la surveillance courante de la grippe saisonnière ne fournisse pas toute l'information dont les autorités auront besoin lors d'une pandémie pour comprendre le nouveau virus et cerner les interventions les plus appropriées. Il pourrait être nécessaire de mener des études spéciales pour obtenir de l'information sur la transmission dans la collectivité ainsi que sur les taux d'infection et de maladie parmi des groupes précis de la population. La planification de ces études doit être réalisée à l'avance pour en permettre la mise en œuvre rapide en cas de pandémie. L'Agence de la santé publique du Canada participe aux travaux du Consortium for Standardization of Influenza Seroepidemiology (CONSISE), une initiative internationale visant à élaborer une approche normalisée pour les études sur la grippe, de même que des protocoles d'enquête complets pour les études sur les pandémies (9).

## Modélisation

La modélisation mathématique, coordonnée par l'ASPC en partenariat avec des universitaires et des organismes de santé publique, peut appuyer la prise de décisions en cas de pandémie en aidant à prévoir les répercussions de la pandémie, les interventions qui pourraient être efficaces et le risque que surviennent d'autres vagues de la maladie.

L'utilisation des données de surveillance pour les activités de modélisation compte un certain nombre de difficultés, notamment en ce qui a trait à la qualité des données et à leur représentativité à l'échelle nationale. Il faudrait profiter de la période interpandémique pour aborder ces difficultés en renforçant les liens entre les organismes de santé publique et les modélisateurs, en élaborant des protocoles de partage des données et en établissant des normes pour les données

et des exigences en matière de rapports pour les activités de modélisation.

## Collecte, déclaration et analyse des données

La collecte et la déclaration de données reposent sur les renseignements générés par diverses sources. L'Agence de la santé publique du Canada reçoit et analyse les données de surveillances recueillies par les PT et le LNM, puis transmet des renseignements clés aux PT et à l'OMS. Toutes les données épidémiologiques et cliniques doivent être analysées en temps opportun afin d'évaluer les caractéristiques et les répercussions de la pandémie. Les principaux paramètres épidémiologiques et cliniques devraient être décrits à l'avance afin de permettre la réalisation de ces analyses durant une pandémie.

La pandémie de grippe H1N1 de 2009 a mis en évidence la nécessité d'améliorer l'uniformité de l'information saisie dans le cadre de la surveillance nationale de la grippe, d'établir des ententes officielles sur le partage des données à l'échelle FPT, d'établir des liens électroniques pour faciliter le transfert des données de surveillance en temps opportun, ainsi que de garantir un nombre suffisant de ressources humaines pour effectuer l'analyse et l'interprétation des données. Des travaux sont en cours aux échelons FPT pour renforcer le processus national de surveillance de la grippe afin de régler ces problèmes.

## Intégration à d'autres éléments de l'intervention

De nombreuses activités de surveillance sont réalisées en interaction avec d'autres éléments de l'intervention en matière de grippe, dont l'intervention des laboratoires, décrite dans l'*Annexe à l'intention des laboratoires* (7) et dans le résumé de la stratégie de laboratoire qui est présenté dans ce numéro du RMTC (8).

Les recommandations sur l'utilisation et la priorisation des vaccins reposent sur les renseignements épidémiologiques et sur l'analyse des facteurs de risque de maladie grave. Ces activités, et d'autres, comme la surveillance de la souche grippale et de l'efficacité de la vaccination, sont détaillées dans l'*Annexe traitant de la vaccination* (10,11). Les données de surveillance appuient également les décisions concernant d'autres interventions, comme l'utilisation d'antiviraux. En outre, les décisions relatives aux mesures de santé publique sont fondées sur les caractéristiques épidémiologiques, alors que les soins cliniques sont influencés par l'information produite dans le cadre des évaluations précoces des répercussions de la pandémie.

Les réservoirs naturels du virus de la grippe sont les oiseaux sauvages. La surveillance de la faune, des volailles et des autres animaux d'élevage est donc une activité importante pour mieux comprendre l'évolution du virus de la grippe et évaluer les risques de pandémie. Il faut établir des liens officiels entre les autorités de santé publique et les autorités en santé animale FPT pour renforcer les activités de surveillance et le partage de renseignements.



Un autre élément essentiel de l'intervention en cas de grippe pandémique qui repose sur les renseignements fournis par les activités de surveillance est la communication avec le grand public et les fournisseurs de soins de santé. Il faudrait élaborer un plan de communication des risques s'appuyant sur les renseignements produits par les évaluations du risque. L'*Annexe sur les communications* (12) fournit des directives détaillées sur cette activité.

### Recherche

Avant une pandémie, il est important d'établir des normes pour les données et des exigences minimales en matière de déclaration des données afin de faciliter la création de données uniformisées et de haute qualité, qui seront utilisées dans les études épidémiologiques et de modélisation pendant une pandémie. En outre, il est important d'entreprendre des activités de planification préalable, comme l'élaboration de protocoles détaillés approuvés au préalable par les comités de réglementation et d'éthique appropriés afin de permettre la mise en œuvre rapide des projets de recherche pendant une pandémie.

### Mesure et évaluation

La surveillance courante de la grippe saisonnière est l'occasion de mettre à l'essai et d'évaluer de nouvelles stratégies de surveillance et de s'exercer à les mettre en application. Par ailleurs, après une pandémie, les programmes de surveillance devraient être évalués dans chaque territoire de compétence et faire l'objet de comparaisons pour cerner les leçons retenues et les pratiques exemplaires.

### Discussion

L'un des principes majeurs de la stratégie de surveillance est la valeur des structures et des réseaux déjà en place au Canada pour la grippe saisonnière en tant que fondement des activités de surveillance en cas de pandémie. Il reste toutefois des améliorations à apporter au système de surveillance, notamment sur les plans de l'uniformité des renseignements recueillis, des ententes FPT de partage des données et des liens électroniques pour le transfert des données. Autant que possible, il faudrait effectuer ces travaux à l'avance. Les efforts visant à uniformiser la collecte de données et à améliorer le transfert des données devraient être déployés durant la période interpandémique et, dans la mesure du possible, être intégrés à la surveillance de la grippe saisonnière, ce qui accroîtra les capacités de surveillance en cas de pandémie. Il est possible d'améliorer l'uniformité des activités de déclaration en élaborant des modèles uniformisés de rapports et des calendriers que les PT et l'ASPC pourront utiliser. Pour y parvenir, il faut améliorer les infrastructures telles que les bases de données électroniques, établir des registres d'immunisation dans tous les territoires de compétence et prévoir des mécanismes sécurisés de déclaration électronique ou sur le Web.

La surveillance de la grippe saisonnière a lieu chaque année et donne l'occasion d'évaluer les stratégies et les ententes actuelles, ainsi que de mettre à l'essai de nouvelles activités. Les éclosions périodiques sont aussi des occasions de mettre à l'essai une stratégie d'intervention rapide et coordonnée, notamment

pour ce qui est de mener et de publier rapidement des études de recherche. L'OMS (13) et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis (14) ont élaboré des lignes directrices et des indicateurs pour l'évaluation des systèmes de surveillance, que l'on peut utiliser pour faciliter cette activité.

### Conclusion

La stratégie de surveillance oriente les gouvernements FPT dans l'élaboration de leurs plans et pour garantir qu'ils seront en mesure d'assumer leurs rôles et de collaborer efficacement avec les autres territoires de compétence en cas de pandémie de grippe. Comme pour les autres éléments du PCGP, il s'agit d'une stratégie évolutive. On évalue constamment l'état de préparation du système de surveillance, et il sera amélioré et actualisé au besoin.

### Déclaration des auteurs

Membres du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique (GTPCP) : Henry B. (présidente), Alfieri A., Gant S., Gemmill I, Hatchette T., Jayaraman G., Schwartz B.

Secrétariat du GTPCP : Paddle L., Stirling R., Gadiant S.

ASPC : Charos G., Williams J.

### Conflit d'intérêt

Aucun.

### Remerciements

Merci à Anne Wiles, qui a préparé la première ébauche de ce résumé.

### Financement

Les travaux du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique sont financés par l'Agence de la santé publique du Canada.

### Références

1. World Health Organization. Public Health Surveillance. [http://www.who.int/topics/public\\_health\\_surveillance/en/](http://www.who.int/topics/public_health_surveillance/en/)
2. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance : Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de planification pour le secteur de la santé, Annexe traitant de la surveillance. Ottawa (ON): ASPC; 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/grippe-influenza/preparation-canada-cas-grippe-pandemique-guide-planification-secteur-sante/annexe-traitant-de-la-surveillance.html>
3. Agence de la santé publique du Canada Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de



- planification pour le secteur de la santé (ON): ASPC; 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/grippe-influenza/preparation-canada-cas-grippe-pandemique-guide-planification-secteur-sante.html>
4. Health Organization. 2005, International Health Regulations Third Edition. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246107/1/9789241580496-eng.pdf?ua=1>
  5. Agence de la santé publique du Canada. Détection de virus des voies respiratoires au Canada. Ottawa (ON); ASPC; 2017. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance/detection-virus-voies-respiratoires-canada.html>
  6. World Health Organization FLuNet. [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)
  7. Agence de la santé publique du Canada. Lignes directrices à l'intention des laboratoires : Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de planification pour le secteur de la santé. Ottawa (ON): ASPC; 2015. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/grippe-influenza/preparation-canada-cas-grippe-pandemique-guide-planification-secteur-sante/annexe-a-intention-des-laboratoires.html>
  8. Henry B au nom du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique (GTPCP). Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Stratégie de laboratoire. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2018;44(1):11-5. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44/rmtc-volume-44-1-4-janvier-2018/preparation-canada-cas-grippe-pandemique-strategie-laboratoire.html>
  9. Consortium for the Standardization of Influenza Seroepidemiology. CONSISE; 2017. <https://consise.tghn.org/>
  10. Agence de la santé publique du Canada. Annexe traitant de la vaccination : Préparation du Canada en cas de grippe pandémique : Guide de planification pour le secteur de la santé. Ottawa (ON): ASPC; 2017. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/flu-influenza/canadian-pandemic-influenza-preparedness-planning-guidance-health-sector/vaccine-annex.html>
  11. Henry B, Gadiant S au nom du Groupe de travail sur la préparation du Canada en cas de grippe pandémique. Stratégie canadienne de vaccination en cas de pandémie. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(7/8):180-4. [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-7-8/assets/pdf/17vol43\\_7\\_8-ar-05-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-7-8/assets/pdf/17vol43_7_8-ar-05-fra.pdf)
  12. Agence de la santé publique du Canada. Plan canadien de lutte contre la pandémie d'influenza : Annexe sur les communications. Ottawa (ON): ASPC, 2009. [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cpip-pclcpi/assets/pdf/annex\\_k-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cpip-pclcpi/assets/pdf/annex_k-fra.pdf). [Annexe sur les communications].
  13. World Health Organization. WHO interim global. Epidemiological surveillance standards for influenza. [http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO\\_Epidemiological\\_Influenza\\_Surveillance\\_Standards\\_2014.pdf](http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf)
  14. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN. Guidelines Working Group Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. MMWR Recomm Rep 2001 Jul;50 RR-13:1-35. PubMed ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=18634202&dopt=Abstract](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=18634202&dopt=Abstract)).