

Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe à Antananarivo de 1995 à 2002

Rabarijaona LP¹, Rakotondrarija NT², Rousset D¹, Soares JL¹, Mauclère P¹

RESUME : La surveillance de la grippe à Madagascar est assurée par le Laboratoire National de Référence OMS pour la grippe situé dans l'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar. Ce centre fonctionne en collaboration avec des formations sanitaires de la ville d'Antananarivo. Cet article rapporte les résultats de la surveillance de la grippe à Antananarivo de janvier 1995 à décembre 2002. Les virus de la grippe ont circulé dans la ville d'Antananarivo 7 années sur 8 durant la période de janvier 1995 à décembre 2002 et tout au long de l'année. Parmi les 6 341 patients suspectés, des virus grippaux ont été isolés chez 427 patients (6,7%). Dix huit virus grippaux (4%) étaient de type A (H1N1), 124 (27,6%) de type B et 307 (68,4%) de type A (H3N2). Les points forts et les points à améliorer du système de surveillance y ont été également discutés de façon à améliorer la collecte des données de morbidité grippale et respiratoire.

Mots-clés : Grippe - Surveillance sentinelle - Epidémiologie - Virologie - Madagascar.

ABSTRACT : "Influenza epidemiologic and virologic surveillance in Antananarivo from 1995 to 2002" : The "Institut Pasteur de Madagascar" virology laboratory is the National WHO Centre for Influenza surveillance in Madagascar. On this surveillance collaborate the Ministry of Health with 9 sentinel centres. In the present article, the authors relate the results of influenza surveillance in Antananarivo between 1995 and 2002. Among 6341 patients with nasal and/or pharyngeal swabs, influenza virus were isolated from 427 patients (6.7%) : 307 (68.4%) influenza virus A (H3N2), 124 (27.1%) influenza virus B, 8 (4.0%) influenza virus A (H1N1). The virus had been continually spreading all year long. The weak and the strong points of the influenza sentinel surveillance are also discussed in order to ameliorate the collection processes of influenzal and respiratory morbidity data.

Key-words : Influenza - Sentinel surveillance - Virology - Epidemiology - Madagascar.

INTRODUCTION

La grippe, affection aiguë hautement contagieuse, peut être responsable d'épidémies brutales qui perturbent la vie sociale et génèrent une létalité non négligeable. Les données déclarées de l'épidémie de grippe qui a sévi à Madagascar de juin à septembre 2002 avec 754 décès pour 30 304 cas déclarés (2,5%), en sont une illustration [1]. Depuis 1950, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a encouragé la mise en place de réseaux nationaux de surveillance. A ce jour, le Programme OMS mondial de surveillance de la grippe compte 110 centres nationaux de la grippe situés dans 83 pays, auxquels s'ajoutent quatre centres collaborateurs de référence et de recherche pour les virus, situés en Australie, aux Etats-Unis, au Japon et au Royaume-Uni [2]. La surveillance de la grippe est essentielle pour la détection et l'évaluation précoces des nouveaux variants ou sous-types de virus grippal. La caractérisation des

virus permet la mise à jour biannuelle (un vaccin pour l'hémisphère nord et un autre pour l'hémisphère sud), en temps opportun, de la composition d'un vaccin qui permet d'éviter des décès et de diminuer la gravité de la maladie dans les groupes vulnérables de la population. Madagascar est un des rares pays d'Afrique participant à un tel réseau par le biais de l'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) qui est le Laboratoire National de Référence (LNR) OMS pour la grippe. Pour la surveillance sentinelle de la grippe, le LNR collabore avec des centres de santé publics et privés de la ville d'Antananarivo Renivohitra. Le présent article présente les activités de surveillance de la grippe à Antananarivo et une synthèse des résultats obtenus de 1995 à 2002.

MATERIEL ET METHODES

La surveillance de la grippe à Antananarivo repose sur un système à deux composantes : une surveillance virologique avec prélèvements nasopharyngés pour isoler des virus grippaux chez les sujets suspects de grippe et un suivi

¹ Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar.

² Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo - 101 Antananarivo - Madagascar.

hebdomadaire d'un indicateur construit à partir du relevé des syndromes grippaux parmi les consultants de centres de santé définis. Neuf centres de la ville participent à la surveillance. En fonction des années, ils participent soit aux deux composantes, virologique et épidémiologique de la surveillance soit à l'une d'elles : l'Organisation Sanitaire Tananarivienne Inter-Entreprises (OSTIE) à Behoririka, le dispensaire catholique Fianakaviana Masina à Anatihazo, le dispensaire Association Santé pour Tous à Anosivavaka, le dispensaire des enfants à Tsaralalàna, le dispensaire de l'Institut Pasteur de Madagascar, le service de pédiatrie Debré du Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana, le Centre Médico-Social de l'Ambassade de France à Isoraka, le dispensaire adventiste à Manjakaray et un cabinet médical privé sis à Ambohidahy.

Dans le cadre de cette surveillance sentinelle, nous avons utilisé un indicateur, plus particulièrement pour l'OSTIE à Behoririka, construit à partir du rapport du nombre des syndromes d'allure grippale sur le total des consultants du centre, pendant une période donnée, en l'occurrence hebdomadaire. Les données proviennent d'une fiche sur laquelle sont recueillis : semaine, nombre total de consultants, nombre de consultants présentant des signes respiratoires aigus.

L'étude virologique a été réalisée à partir des prélèvements pharyngé et/ou nasal effectués par écouvillonnage. Le prélèvement pharyngé est réalisé en frottant soigneusement la paroi postérieure du pharynx à l'aide d'un coton tige. L'écouvillon ne doit pas toucher la langue ou la muqueuse buccale pour avoir un résultat plus fiable. Pour le prélèvement nasal, l'écouvillon est introduit dans la narine sur une longueur de 1,5 cm à 2 cm, horizontalement sur un plan parallèle au plan du palais. Une rotation lente est alors appliquée sur l'écouvillon, qui est ensuite retiré.

L'écouvillon placé en milieu de Hanks à pH 7,4 supplémenté en antibiotiques (100 000 UI de pénicilline, 50 mg de streptomycine, 25 mg d'amphotéricine B pour 100 ml de milieu) est conservé à +4°C jusqu'à son transport, deux fois par semaine, à l'Unité de Virologie de l'IPM où il est immédiatement traité.

L'isolement viral est effectué classiquement par deux méthodes d'inoculation soit sur œufs de poule embryonnés de 8 jours par voie amniotique (3 œufs par prélèvement), soit sur culture de cellules Madlin Darby Canine Kidney (MDCK).

L'inoculation sur œufs de poule embryonnés est suivie d'une incubation de 3 jours à 35°C et une nuit à 4°C. Puis on récolte le liquide amniotique et

le liquide allantoïque pour le test d'hémagglutination.

L'inoculation sur culture de cellules MDCK est suivie d'une incubation à 35°C sous CO₂ pendant 10 jours. Puis, le surnageant de culture est testé par la méthode d'hémagglutination aux deuxième, quatrième, sixième et dixième jours.

En cas de détection d'activité hémagglutinante, un typage par Inhibition de l'Hémagglutination (IHA) est réalisé à l'aide d'anticorps monoclonaux du type A et B de l'OMS.

Enfin, pour l'étude des variants antigéniques, certaines souches virales ainsi identifiées sont lyophilisées et adressées au centre collaborateur OMS de référence et de recherche sur la grippe à Londres.

Les données ont été analysées avec le logiciel EPI INFO du Center for Diseases Control (CDC Atlanta) version 6.04 C fr.

RESULTATS

De 1995 à 2002, sur un total de 875 276 consultants déclarés dans le cadre de la surveillance épidémiologique, 87 433 patients (10%) ont été déclarés comme présentant un syndrome d'allure grippale. Dans le cadre de la surveillance virologique, 6 344 patients ont été prélevés.

Le tableau I présente le nombre d'isolements viraux selon les années de 1995 à 2002. Le taux d'isolement moyen a été de 6,4% avec un taux minimal de 0% (1998) et maximal de 28,9% (2002). Durant les 8 années, 449 virus grippaux ont été isolés chez les 427 patients positifs. En effet, deux isolements de virus ont été obtenus chez 22 patients ayant à la fois un prélèvement nasal et un prélèvement pharyngé, pour les années 2001 et 2002. Dix huit virus grippaux (4%) étaient de type A (H1N1), 124 (27,6%) de type B et 307 (68,4%) de type A (H3N2) (figure 1).

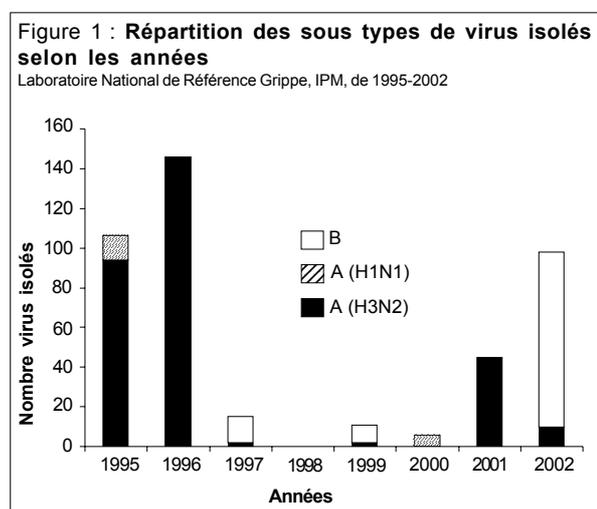


Tableau I : Répartition des taux d'isolement viral selon les années

Laboratoire National de Référence Grippe, IPM 1995-2002

Années	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Total
Positif	106	146	15	0	11	6	45	9/8	427
(%)	(7,2)	(10,1)	(1,0)	(0)	(3,0)	(2,8)	(12,0)	(28,9)	(6,6)
Négatif	1 367	1 302	1 465	729	355	224	309	240	5 991
Total	1 473	1 448	1 480	729	366	230	354	338	6 418

Le tableau II montre la distribution des sous-types viraux isolés de 1995 à 2002. Signalons que le sous-type isolé lors de l'épidémie de 2002 qui a débuté dans la province de Fianarantsoa est une souche antigéniquement proche du sous-type A/Panama/2007/99 (H3N2) et circulant à Antananarivo depuis 2001.

Tableau II : Distribution des sous-types viraux isolés selon les années

Laboratoire National de Référence Grippe, IPM 1995-2002

Années	Sous-types viraux et variants	Fréquence (%)
1995	A[Taiwan/1/86; Lisbon/1/93] (H1N1)	12 (11,3)
	A[Beijing/32/92; Shangdong/9/93] (H3N2)	43 (40,6)
	A[Johannesburg/33/94] (H3N2)	51 (48,1)
1996	A[Wuhan/359/95] (H3N2)	146 (100)
1997	A[Wuhan/359/95] (H3N2)	2 (13,3)
	B[Beijing/184/93]	13 (86,7)
1998	Pas de virus isolés	-
1999	A[Sydney/05/95] (H3N2)	2 (18,2)
	B[Bucarest/011/98; Johannesburg/5/99]	9 (81,8)
2000	A[Nouvelle Calédonie/20/99] (H1N1)	6 (100)
2001	A[Panama/2007/99] (H3N2)	45 (100)
2002	A[Panama/2007/99] (H3N2)	10 (11,2)
	B[Sichuan/379/99; Guangdong/120/00]	88 (89,8)

Les figures 2 et 3 présentent successivement les résultats des indicateurs de morbidité grippale ainsi que les virus isolés dans l'ensemble des centres sentinelles par semaine pour chaque année de 1995 à 1998 et de 1999 à 2002. Les semaines sont comptées depuis la première semaine du mois de janvier jusqu'à la dernière semaine de décembre. De 1995 à 1998, les données sur les indicateurs de morbidité grippale ne concernaient que le dispensaire à Anatihazo et l'OSTIE à Behoririka. En 1998, nous pouvons noter l'absence d'isolement viral malgré une forte déclaration de syndromes grippaux, du moins à Anatihazo, surtout les premières semaines. Sinon, les autres années, des virus ont été isolés tout au long de l'année. A partir de 2001, l'augmentation du nombre de virus isolés a été nette avec une bonne corrélation entre la déclaration des syndromes grippaux et l'isolement viral.

En 2001 et 2002, 147 patients ont eu à la fois un prélèvement nasal et un prélèvement pharyngé. Le tableau III présente, pour les années 2001 et 2002, les résultats croisés du prélèvement pharyngé et du prélèvement nasal. Au cours de ces deux années et pour les centres concernés, le prélèvement nasal s'avère être globalement plus sensible que le prélèvement pharyngé (différence statistiquement non significative).

Tableau III : Résultats comparatifs du prélèvement pharyngé et nasal

Laboratoire National de Référence Grippe, IPM 1995-2002

Prélèvements	Pharyngé positif	Pharyngé négatif	Total
Nasal positif	22	14	36
Nasal négatif	4	107	111
Total	26	121	147

Figure 2 : Résultats des indicateurs de morbidité grippale et virus isolés à Antananarivo de 1995 à 1998

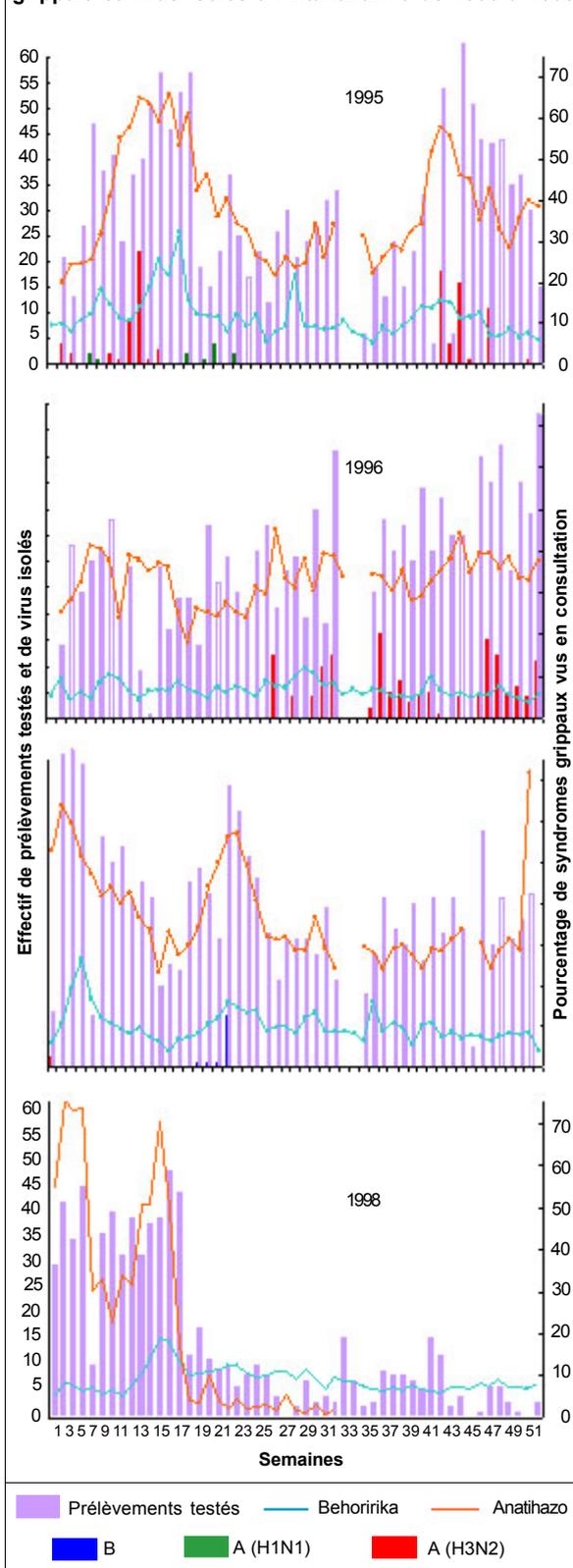
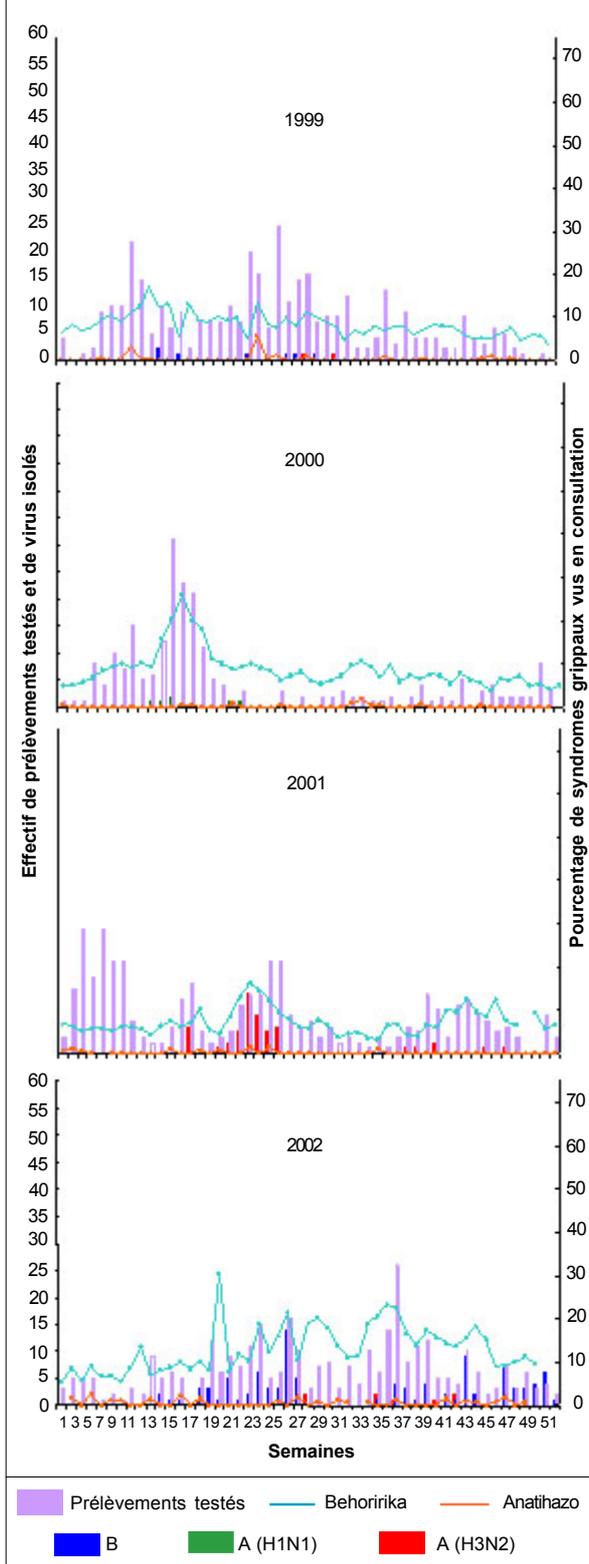


Figure 3 : Résultats des indicateurs de morbidité grippale et virus isolés à Antananarivo de 1999 à 2002



DISCUSSION

Données épidémiologiques et virologiques

D'une année à l'autre, des différences dans la déclaration de syndromes grippaux ont pu être notées. Cette variabilité a été déjà soulignée par d'autres auteurs [3,4]. Plusieurs situations et

événements dans les centres sentinelles peuvent avoir une influence sur l'obtention des données et leurs variabilités : aucun critère de définition des cas n'a été spécifié, l'absence ou le changement de médecin dans le centre ont pu avoir des effets sur le nombre des consultants et la définition personnelle d'un cas de grippe ("effet médecin"). Une définition trop sensible des cas représente une surcharge de travail aussi bien pour les médecins que pour le laboratoire. Par contre, l'absence de définition d'un cas de grippe ne représente forcément pas un handicap dans la surveillance dans le cas où l'on veut être plutôt sensible. De plus, certains centres, tel Anatihazo, ont déclaré généralement plus de cas de syndromes grippaux ("effet centre") que d'autres.

Le taux global d'isolement viral a été faible (6,4%) mais les taux ont été variables d'une année à l'autre. Nous pouvons noter une chute importante du nombre de prélèvements (de 2 à 2 fois et demie) entre 1977 et 1999, de même pour le taux d'isolement. Il y a une variation des centres impliqués dans la déclaration des cas de syndromes grippaux, donc une modification au niveau du recrutement. Mais, il se peut aussi qu'il y ait une variation dans la motivation des participants et/ou une dérive dans la sensibilité de la technique de laboratoire. A partir de 2000, le nombre de prélèvements s'est stabilisé autour de 300 à 350 avec une augmentation du taux d'isolement à partir de 2001 pour atteindre 28,9% en 2002. Cette situation s'explique par une réactivation globale du système de surveillance de la grippe, par une remotivation des centres (plus d'informations, rendu des résultats plus rapide), mais aussi par une révision des techniques de laboratoire et un renouvellement de la lignée cellulaire au niveau du laboratoire en 2001. Toutefois, il persiste des variations d'une année à l'autre, variations pouvant être liées aux différences de circulation virale "vraies" et à l'immunité de la population.

Dans notre étude, le virus de la grippe a pu être isolé tout au long de l'année avec deux pics préférentiels (un entre mars et mai, un autre vers la fin de l'année). Cette observation est caractéristique de la circulation du virus grippal dans les zones tropicales comme Antananarivo [5,6] et est d'ailleurs conforme aux études antérieures [7,8]. Par conséquent, si dans les pays tempérés, la surveillance se limite à une période bien déterminée (6 mois), dans les pays tropicaux comme Madagascar une surveillance permanente tout au long de l'année, exigeant des moyens logistiques et financiers plus conséquents, est nécessaire.

De 1995 à 2002, le sous-type A (H3N2) a été le plus fréquemment rencontré (pendant 6 ans sur les 8 années de suivi), puis le sous-type B (3 ans sur 8), enfin A (H1N1) (2 ans sur 8) (figure 1). Le sous-type A (H3N2) a été isolé tous les ans sauf en 1998 et en 2000. Soulignons que le taux d'isolement viral pourrait être biaisé du fait de la variation du nombre de prélèvements et de la différence de sensibilité d'isolement entre les années. Les variants de sous-types, isolés entre 1995 et 2002, étaient toujours comparables à ceux circulant dans le monde au cours de la même période [6,9].

Même si un même sous-type circule deux années consécutives, le variant majoritaire d'une année correspond toujours à un nouveau variant à Antananarivo. Si le même sous-type circule l'année suivante, cela correspond au sous-type minoritaire (tableau II). Pour illustrer, en 2001 des variants antigéniquement proches de A/Panama/2007/99 (H3N2) ont constitué la totalité des isollements, en 2002, ils ne constituaient que 11,2% des isollements viraux (acquisition de l'immunité par la population).

Généralement, il est difficile de définir un seuil épidémique. A Madagascar, il fait référence à des données épidémiologiques (valeur de l'indicateur supérieur à 10% pendant au moins 2 semaines consécutives) et des données virologiques (isolement d'au moins un virus grippal dans le laboratoire). Pour illustrer, à l'OSTIE de Behoririka, les taux minimaux et maximaux de l'indicateur de la morbidité grippale ont varié respectivement de 3,28% à 5,51% et de 12,32% à 32,45%. Sur la base de la définition de seuil épidémique retenue à Madagascar, des contextes épidémiques ont été observés en 1995, en 1997, en 2001 et en 2002.

En 1999 et en 2000, la circulation des virus grippaux a été sporadique et la courbe de morbidité grippale reflète un indicateur le plus souvent inférieur à 10%. Inversement, une valeur de l'indicateur de morbidité grippale supérieure à 10% en absence de virus grippaux isolés (année 1998), laisse suspecter la circulation d'autres pathogènes responsables de syndrome pseudo-grippal (paludisme, infection à virus West Nile...) [10,11]. Des observations similaires dans le cadre de la surveillance de la grippe à Madagascar ont été décrites auparavant par d'autres auteurs [3,12]. Au total, il convient de souligner que généralement, on observe une évolution parallèle entre isolement de virus et ascension des courbes de l'indicateur de morbidité grippale; et entre isolement de virus et nombre de prélèvements effectués.

Concernant la technique de prélèvement, le

prélèvement nasal paraît plus sensible sur les données disponibles. Cependant, ces données sont partielles et d'autres facteurs peuvent intervenir. Mais, l'essentiel est que le médecin sentinelle effectue de préférence le prélèvement pharyngé ou nasal sur des malades qui consultent tôt après le début de la maladie (dans les 48 heures), période où l'on a le plus de chance d'isoler un virus [13].

Points forts du système de surveillance

Le système de surveillance de la grippe à Madagascar fait partie des rares systèmes de surveillance de la grippe existant en Afrique [7,10]. Dans sa structure actuelle, il associe à la fois le recueil de données d'activité médicale et de données virologiques, mais il est limité à la ville d'Antananarivo. Les objectifs d'un système de surveillance de la grippe, selon l'OMS, sont essentiellement de surveiller la circulation des souches virales et de les caractériser. Le système de surveillance doit permettre une adaptation de la composition vaccinale (surveillance des variants par glissement) et une détection précoce d'un nouveau variant (par cassure) susceptible d'entraîner une nouvelle pandémie. A Madagascar, pour des raisons logistiques et financières, le système de surveillance de la grippe est organisé seulement à Antananarivo. Ce choix est justifié compte tenu du caractère "central" d'Antananarivo, du fait qu'elle est une plaque tournante nationale et internationale, du brassage et du nombre de population. La zone présente donc le plus de risque de circulation de virus grippal. Les données virologiques recueillies en surveillance sentinelle concernent le nombre, le type, le sous-type et les variants de souches de virus grippal isolées dans les prélèvements. Elles permettent de vérifier l'adéquation de la composition vaccinale aux virus circulants et de détecter d'éventuels nouveaux variants. Le système de surveillance de la grippe à Antananarivo est bien adapté aux objectifs de l'OMS.

Points à améliorer dans une optique de Santé Publique

Le système de surveillance de la grippe à Antananarivo est un mauvais reflet de la circulation et de l'impact de la grippe dans d'autres zones du pays et notamment dans les zones reculées. Dans ces zones, la population est souvent peu en contact avec les virus grippaux et a un niveau d'immunité antigrippale faible. De plus, d'autres facteurs peuvent favoriser la gravité d'une circulation virale et ses conséquences : déficit immunitaire (malnutrition...), défaut de prise en charge (complications de la grippe). La circulation virale

dans ces zones est alors plus épidémique avec des taux d'attaque et des taux de mortalité élevés. L'épidémie de grippe survenue dans la province de Fianarantsoa en 2002 en est une parfaite illustration [1]. Il est tentant d'imaginer d'élargir géographiquement le système de surveillance de la grippe à Madagascar. Mais il est plus réaliste d'essayer d'améliorer la déclaration des cas d'IRA, dans le cadre des rapports mensuels d'activité (RMA) et pour les zones reculées de mettre en place un système de surveillance épidémique sensible. En effet, le suivi des IRA est d'un intérêt précieux dans le cadre de la surveillance de la grippe. A Ikongo, un district de la province de Fianarantsoa, le nombre de cas d'IRA diagnostiqués dans les centres de santé et le nombre de décès toutes causes confondues survenus en juillet et en août 2002 (pendant l'épidémie de grippe de 2002 à Madagascar) étaient nettement plus élevés qu'à la même période lors des années précédentes. Ainsi, une bonne analyse des RMA associé à un recueil de qualité, analyse à faire de préférence au niveau du district même, pourrait détecter une situation anormale en terme d'IRA et, en cas d'épidémie présumée, la réalisation et la collecte de prélèvements adéquats adressés au CNR de la grippe permettraient de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et d'isoler le type viral responsable.

Il est important de poursuivre les efforts pour la "reproductibilité" du système de surveillance mais des difficultés persistent : problèmes de mouvements des centres impliqués et des personnels médicaux des centres, et problème de définition de cas. Actuellement, ce ne sont pas les mêmes centres qui fournissent les informations épidémiologiques et les informations virologiques.

L'absence d'une définition de cas commune reste un obstacle à la comparabilité des données et la reproductibilité du système de surveillance. Aussi, sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar, la définition de cas proposé par l'OMS peut être utilisée : personne présentant brusquement une fièvre supérieure à 38°C, une toux et un mal de gorge en l'absence d'autres diagnostics [14]. Cette définition reste encore large et n'est pas à l'abri d'une interprétation personnelle. Par contre, sur les zones côtières de Madagascar, à climat plus tropical, les autres pathologies donnant une fièvre, comme le paludisme ou les infections à virus West Nile, doivent être aussi prises en compte.

Enfin, la complétude de la fiche de renseignements peut être améliorée, en effet, certaines fiches ne sont pas renseignées sur l'âge, le sexe, la date de prélèvement Les médecins sentinelles doivent continuer à trouver leur motiva-

tion dans le retour d'information délivré par le CNR de la grippe.

CONCLUSION

Le système de surveillance de la grippe permet de suivre l'évolution de certaines caractéristiques descriptives de cette affection dans la ville d'Antananarivo. Le risque épidémique incite à améliorer la surveillance des syndromes grippaux et des IRA. Une attention particulière doit être réservée à la mise en place ou à l'amélioration de tels systèmes de surveillance dans les pays en développement. Pour Madagascar, le système est fonctionnel, mais l'extension géographique des postes sentinelles est difficilement envisageable.

Un système d'alerte doit permettre de détecter précocement les flambées épidémiques sur la base de critères cliniques et d'indicateurs d'activité sanitaire, et doit reposer en tout premier lieu sur une amélioration des données de surveillance de routine pour les IRA dans les rapports mensuels d'activités.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous les médecins et personnels des formations sanitaires qui ont participé et participent à la surveillance sentinelle de la Grippe à Antananarivo, ainsi que les personnels de l'Unité de virologie de l'IPM. Nos remerciements s'adressent aussi aux relecteurs de cet article.

REFERENCES

- 1- Equipe d'investigation du réseau mondial d'alerte et de réponse aux épidémies de l'OMS. Epidémie de grippe à Madagascar en juillet-août 2002. *Eurosurveillance* 2002; **7** : 172-174.
- 2- **Lavanchy D.** Le point de l'OMS sur la grippe A (H5N1) de Hong Kong. *Eurosurveillance* 1998; **3** : 23-25.
- 3- **Mathiot CH, Ravaoarinoro M, Coulanges P.** L'institut national OMS pour la grippe. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1983; **52** : 53-56.
- 4- **Mathiot CH, Ravaoarinoro M.** Institut national OMS pour la grippe. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1984; **53** : 59-62.
- 5- **Mizuta K, Oshitani H, Saijo M, Mpabalwani EM, Kasolo FC, Luo NP, Suzuki H, Numazaki Y.** Epidemiology of influenza virus infections in children with acute respiratory infections in Zambia. *Ann Trop Paediatr* 1997; **17** : 115-119.
- 6- **Dosseh A, Ndiaye K, Spiegel A, Sagna M, Mathiot M.** Epidemiological and virological influenza survey in Dakar. *Am J Trop Med Hyg* 2000; **62** : 639-643.
- 7- **Morvan J, Rakotonirina G, Coulanges P.** Surveillance de la grippe à Tananarive, année 1989. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1990; **57** : 205-220.
- 8- **Rakoto Andrianarivelo M, Morvan J, Raobijaona H, Randremandranto R, Roux J.** La surveillance de la grippe à Tananarive au cours de l'année 1992. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1993; **60** : 9-13.

- 9- **Lassalle C, Grizeau P, Isautier H, Bagnis O, Michault A, Zeller H.** Surveillance épidémiologique de la grippe et de la dengue. La Réunion, 1996. *Bull Soc Pathol Exot* 1998, **91** : 61-63.
- 10- **Robert D, Celers JH.** Clinique virologique. Grippe : Paris : Flammarion, 1970 : 752-761.
- 11- **Ralaitafika H.** Réflexions sur l'aspect épidémiologique des infections respiratoires aiguës chez le jeune enfant à Madagascar. [Thèse de Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine 1992, n°2707.
- 12- **Mathiot CH, Ravaoarino M.** Institut national OMS pour la grippe. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1982 ; **51** (fasc. 2) : 55-59.
- 13- **Leitmeyer K, Buchholz U, Kramer M, Schweiger B.** Accroître la valeur prédictive des prélèvements pharyngés dans la surveillance virologique de la grippe. *Eurosurveillance* 2002; **7** : 181-183.
- 14- **OMS.** Normes de surveillance. Département des Maladies transmissibles, Surveillance et Action. Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance. OMS : Genève, 2000 : 67.
-