

L'AFFAIRE TAMIFLU° :
UN SCANDALE REVELATEUR
FONDER UNE EXPERTISE SANITAIRE INDEPENDANTE

Formindep

<http://formindep.org>

SOMMAIRE

Résumé page 3

L'affaire Tamiflu° : Le rappel des faits page 4

L'affaire Tamiflu° : Le *Formindep* et les signataires de la lettre ouverte déclarent. page 8

- A - Pas de données fiables pour le Tamiflu° dans la grippe A H1N1v
- B - Une fausse crise sanitaire
- C - Une soumission incontrôlée de l'expertise aux intérêts privés
- D - Une communication méprisante envers les professionnels de santé de premier recours
- E - L'émergence d'une expertise des professionnels des soins primaires indépendante

L'affaire Tamiflu° : Le *Formindep* et les signataires de la lettre ouverte demandent. page 18

- A – Il est urgent et primordial de rétablir les éléments de la confiance
- B – Une réelle transparence de l'expertise doit être mise en place
- C – Vers une expertise indépendante

Annexes page 21

- Annexe 1 : recommandation de la DGS – lettre aux URML du 9/12/2009
- Annexe 2 : réponse du DGS au *Formindep* reçue le 26 janvier 2010
- Annexe 3 : note de l'Afssaps du 7/12/2009
- Annexe 4 : « knol » sur l'utilisation de l'oseltamivir en Chili et en Argentine

RESUME

Le 9 décembre 2009, alors que la faible gravité de l'épidémie de grippe A H1N1v ne faisait plus de doute, le Directeur Général de la santé recommandait la prescription généralisée du Tamiflu° (oseltamivir) pour l'ensemble des patients grippés et leur entourage. Cette décision était prise après avoir modifié la définition des cas de grippe pour en augmenter le nombre, et en l'absence de données scientifiques fiables sur l'intérêt de ce traitement dans la grippe actuelle. La Direction Générale de la santé, cautionnée par l'Afssaps, a pris ainsi le risque d'expérimenter à grande échelle un produit de santé, en l'absence de gravité de la situation, sans bien connaître les conséquences potentielles et en confiant à la firme fabricante le soin d'en surveiller les effets.

Cette gestion du Tamiflu° a rassemblé les éléments qui auraient pu conduire à un scandale sanitaire comparable à celui du sang contaminé : avis d'experts sous influences recommandant la distribution généralisée d'un produit de santé en l'absence de données scientifiques fiables ; déstockage d'un produit en voie de péremption à l'échelle d'une population, dans un contexte ne justifiant aucune prise de risque.

La communication des autorités dans cette affaire a été ressentie par les professionnels de santé comme particulièrement méprisante. Aucune justification scientifique n'a appuyé cette recommandation et il a fallu 6 semaines pour que le *Formindep* reçoive une réponse à sa lettre de demande d'information signée par plus de 1000 médecins. Les informations reçues étaient indigentes et sont parvenues alors que l'épidémie était terminée et la recommandation en passe d'être retirée. La confiance des soignants envers les responsables actuels de la santé publique est gravement altérée et cela représente un risque dans l'éventualité d'une nouvelle et réelle crise sanitaire.

Le *Formindep* et le groupe de travail issu des 1000 signataires de la lettre ouverte demandent, comme premier signe d'une volonté de renouer des liens de confiance entre la population, les soignants et les autorités de santé, **le départ des responsables de la DGS et des experts des commissions et groupes de travail impliqués dans cette affaire.**

Cette affaire du Tamiflu° révèle les limites de compétence de l'expertise sanitaire en France, engluée dans des conflits d'intérêts que les autorités rechignent à aborder de façon sérieuse. **Une réforme profonde de l'expertise** sanitaire doit être engagée pour garantir le caractère scientifique des décisions sanitaires.

Il faut instaurer une vraie transparence des liens d'intérêts et des travaux des experts. **Les firmes pharmaceutiques doivent publier nominativement les versements effectués aux professionnels de santé, comme elles le font maintenant dans le cadre de la loi HPST pour les associations de malades. Les travaux des comités d'experts doivent être rendus publics.** En attendant ces mesures, la législation actuelle doit être appliquée dans toute sa rigueur, en particulier celle sur la prise illégale d'intérêts.

L'expertise sanitaire ne doit plus reposer uniquement sur des spécialistes hospitalo-universitaires dont la formation et la carrière dépendent de l'importance de leurs liens avec l'industrie pharmaceutique. **Une expertise tripartite associant professionnels des soins de premier recours et usagers, totalement indépendants de liens avec les firmes pharmaceutiques,** à côté des experts leaders d'opinion actuels doit voir le jour.

L'affaire du Tamiflu° est significative de la façon dont l'épidémie de grippe H1N1 a été gérée en France. La transparence ne suffit pas. Seule l'indépendance de l'expertise vis-à-vis des intérêts privés peut permettre des décisions sanitaires prises dans l'intérêt général.

Durant 8 semaines un groupe de travail et de réflexion sur Internet de plus de 60 médecins parmi les 1000 signataires de la lettre ouverte du *Formindep* au Directeur général de la santé du 15 décembre 2009 <http://formindep.org/Lettre-ouverte-petition-a-Didier> , a analysé l'attitude des autorités de santé et des experts dans le cadre de la recommandation de la DGS de généraliser la prescription de Tamiflu° (oseltamivir) durant l'épidémie de grippe A H1N1v. Ce document synthétise l'essentiel de cette réflexion.

L'affaire Tamiflu° : Le rappel des faits

Le 8 décembre 2009 la Direction générale de la santé modifie la définition de la grippe clinique. Un simple écoulement nasal associé à un peu de fièvre ou un état de fatigue doit maintenant être considéré comme grippe, et donc traité par Tamiflu° (oseltamivir)¹. Depuis le 22 juin 2009, la définition « officielle » de la grippe, qui reprend celle de l'INVS², était :

Un cas possible de grippe A(H1N1) est une personne présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal : signes généraux (fièvre > 38°C ou courbatures ou asthénie) et signes respiratoires (toux ou dyspnée).

Au 8 décembre elle devient :

Un cas est défini par un malade présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal associant :

*..des signes respiratoires (**toux** et/ou maux de gorge et/ou rhinite...);*

ET

*..des signes généraux (**fièvre supérieure à 38°C** et/ou myalgies et/ou asthénie).*

Outre la modification de la définition qui transforme en grippe tout écoulement nasal associé à de la fatigue, on observera le glissement qui consiste à passer de la définition en juin 2009 d'un « cas possible » de grippe, à un « cas » tout court, dont le caractère éventuel a disparu.

Le 10 décembre 2009, la Direction générale de la santé émet une recommandation vers les médecins enjoignant de prescrire du Tamiflu° de façon curative à tous les cas supposés

¹ <http://www.sante-sports.gouv.fr/prise-en-charge-de-vos-patients.3247.html>
document pdf : « stratégie nationale de prise en charge ».

² http://www.grippeaviaire.gouv.fr/article.php?id_article=567

de grippe, et de façon « préemptive » à l'entourage de tous ces cas.³ Traitement préemptif, c'est à dire à dose curative mais pour une durée de 5 jours au lieu de 10. Il s'agit d'une prescription hors AMM.

Pour répondre à cette recommandation, le déstockage des stocks de Tamiflu^o constitués en 2004 par l'armée en prévention de l'épidémie de grippe H5N1 est décidé; ce stock qui périmé en mai 2010, sera reconditionné et délivré gratuitement sur prescription en pharmacie à compter du 21 décembre.

Une lettre de la DGS du 9 décembre (**Annexe 1**) adressée aux Unions Régionales des médecins libéraux demande de relayer cette recommandation auprès des médecins libéraux. Certaines URMLs relayent cette recommandation de façon presque menaçante en rappelant les risques médicolégaux de ne pas y déférer⁴.

Cette recommandation et cette modification de la définition de la grippe par la DGS s'appuient sur une autre recommandation du 13 novembre 2009 prise par le Comité de Lutte contre la Grippe.⁵ Le CLCG est composé de 17 experts, dont 15 ont des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. Les noms et les déclarations d'intérêts des experts du CLCG n'ont été rendus publics que le 3 novembre 2009 suite à une campagne de presse.

Deux jours auparavant, le 8 décembre, le réputé British Medical Journal (BMJ) publie une méta-analyse qui expose l'efficacité préventive et curative très modeste du Tamiflu^o dans le traitement de la grippe saisonnière. La firme Roche (qui commercialise le Tamiflu^o) n'a pas communiqué aux auteurs de la méta-analyse les données brutes d'un certain nombre d'essais non publiés⁶, nécessaires pour analyser l'intérêt de ces essais.

En août 2009, toujours dans le BMJ, des experts indépendants⁷ demandent l'organisation d'essais pour étudier l'efficacité de l'oseltamivir dans le traitement ou la prévention de la grippe A H1N1v. Ces essais n'ont pas eu lieu.

Le 15 décembre le Formindep adresse à Didier HOUSSIN, directeur général de la santé, une lettre ouverte⁸ rappelant qu'en l'absence d'essais, il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du Tamiflu dans le traitement ou la prévention de la grippe pandémique actuelle⁹.

³ <http://www.sante-sports.gouv.fr/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-grippes-10-decembre-2009.html>

⁴ Voir l'extrait de la lettre adressé par le président de l'URML de la région Centre : <http://www.atoute.org/n/article138.html>

⁵ Recommandations du Comité de lutte contre la grippe du 13 novembre 2009 - FICHE PRATIQUE D'UTILISATION DES ANTIVIRAUX EN EXTRAHOSPITALIER ET EN PERIODE PANDEMIQUE - document pdf - 6 pages

⁶ Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis - **Tom Jefferson**, researcher¹, **Mark Jones**, statistician², **Peter Doshi**, doctoral student³, **Chris Del Mar**, dean; coordinating editor of *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*⁴ BMJ 2009;339:b5106 http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/339/dec07_2/b5106?ijKey=8b721f58fd9a842bff1af4473fca19269e904a75&keytype2=tf_ipsecsha

⁷ Herxheimer A, Clarke M, Edwards R, Jefferson T, Sabazia A., H1N1 flu : Time for case-control studies of NSAIDs and oseltamivir - BMJ 2009 ;339:b3048

⁸ <http://formindep.org/Lettre-ouverte-petition-a-Didier>

⁹ Deux sociétés savantes de médecine générale relèvent également la discordance entre la recommandation de la DGS et les données de la science.

Le *Formindep* demande que lui soient communiquées les données scientifiques sur lesquelles s'appuie la recommandation de la DGS, ainsi que les identités et les déclarations d'intérêts des experts auxquels elle se réfère. En trois semaines, plus de 1000 médecins signent cette lettre ouverte.

Le 16 décembre lors d'une conférence de presse, le Directeur général de la santé précise que sa recommandation n'est pas une « *injonction* » comme l'écrit le *Formindep*, mais une simple recommandation. Des Unions régionales de médecins libéraux qui relayent cette recommandation l'assortissent pourtant de mises en garde sur les risques médico-légaux que prendraient les médecins qui ne la respecteraient pas¹⁰. Lors de cette conférence de presse la ministre de la santé déclare : « (...) *ce qui est pratiqué pour la grippe saisonnière n'est pas forcément adapté pour la grippe pandémique. Ainsi, la prescription d'oseltamivir peut être une stratégie thérapeutique pour la grippe pandémique et ne pas l'être pour la grippe saisonnière.* »

Le 21 décembre l'Institut national de la veille sanitaire (INVS) publie sur son site le résumé d'une enquête censée mettre en évidence l'[Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A \(H1N1\) 2009 : données issues de la surveillance des formes graves](#).¹¹ Il s'agit d'une enquête de type observationnel qui, si elle permet au mieux d'émettre des hypothèses de recherche, interdit toute conclusion fiable pour la pratique. Elle souffre de nombreux biais qui la rendent inexploitable. Le nombre de patients perdus de vue est supérieur à 50 % ce qui enlève toute possibilité d'interprétation. La fiche d'observation utilisée pour cette étude est rédigée de telle façon qu'un biais de recueil des données est inévitable¹².

Le 7 janvier 2010, la DGS contacte enfin le *Formindep* et demande à le rencontrer. La rencontre a lieu le **12 janvier** à Paris dans les locaux de la DGS¹³. Durant cette rencontre le Directeur général de la santé explique qu'en situation de crise sanitaire et d'incertitude les décisions ne peuvent toujours s'appuyer sur les données de la science. Il rappelle toutefois à plusieurs reprises que les décisions s'appuient sur les avis d'experts (dont le rôle est bien de donner des avis scientifiques). A l'issue de cette rencontre, le *Formindep* demande qu'une réponse formelle et écrite soit apportée à sa lettre du 15 décembre.

¹⁰ <http://www.atoute.org/n/article138.html>

¹¹ http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/informations_pratiques.htm

¹² La [Fiche clinique 2009 accompagnant tout prélèvement grippal - 2 novembre 2009](#) ne comporte pas d'item « ne sait pas » pour la question sur le traitement antiviral, contrairement à la question sur la vaccination, ce qui biaise le recueil de données.

¹³ Voir le compte rendu de cette rencontre : <http://formindep.org/Le-directeur-general-de-la-Sante-a>

Le 26 janvier 2010, 6 semaines après avoir adressé le courrier, alors que l'épidémie est terminée, le *Formindep* reçoit une réponse écrite de la DGS qui comporte trois documents :

- **Une lettre du directeur général de la santé** datée du 19 janvier qui explique que les décisions de la DGS ont été prises selon les données disponibles du moment, respectant en cela les principes de la médecine fondée sur les preuves. (**Annexe 2**)
- **Une note du 7 décembre 2009 de l'Afssaps** signée de son directeur Jean MARIMBERT, rédigée à la demande de la DGS au sujet des recommandations du CLCG du 13 novembre sur la généralisation du Tamiflu° (**Annexe 3**). Cette note, rédigée suite à la réunion ce même 7 décembre d'un autre groupe d'expert, le « *Groupe de travail sur les anti-infectieux* » (GTA)¹⁴, donne son aval pour une utilisation hors AMM de l'oseltamivir. Cet avis favorable est donné bien que :
 - o « *l'incidence des cas d'émergence de résistance (à l'oseltamivir) dans le contexte d'une prophylaxie n'est pas, ou très mal, connu à ce jour. Il n'y a pas non plus de données disponibles in vitro.* »
 - o « *Les données disponibles avec le tamiflu utilisé à dose prophylactique en cas de grippe saisonnière sont très limitées et non nécessairement extrapolables au contexte pandémique actuel.* »
 - o « *un élargissement de l'accès au tamiflu dans les semaines à venir et une augmentation des cas de grippe pourraient conduire à une augmentation du risque de résistance au produit* ».
 - o « *une recherche bibliographique à l'échelle mondiale aussi bien du côté des autorités de santé ou du côté des sociétés savantes, n'a pas permis de mettre [en] évidence de telles recommandations à ce jour.* »

Compte tenu des incertitudes présentées dans cette note, il est prévu de confier à la firme Roche le suivi de pharmacovigilance.

- Le troisième document est l'impression papier d'un « *knol* »¹⁵, article d'opinion publié sur Internet fin octobre 2009 par deux chercheurs de l'université d'Harvard, mais dont les noms n'apparaissent pas sur le document envoyé par la DGS (**Annexe 4**). Cet article présente les questions qui se posent sur les données observationnelles du Chili et de l'Argentine, où la mortalité liée à l'épidémie de grippe serait plus faible au Chili et corrélée à une utilisation plus large du Tamiflu°. Ces données avaient été évoquées par Didier HOUSSIN pour justifier la généralisation du Tamiflu° et le *Formindep* en avait demandé communication. La valeur scientifique d'un tel texte est proche de zéro. Par sa propre recherche documentaire, le *Formindep* a retrouvé un document de l'INVS daté du 11 août 2009 qui comparait l'épidémie en Argentine et au Chili sans mettre en évidence d'autres disparités de mortalité que géographiques¹⁶. La DGS n'a pas fait référence à ce document émanant pourtant d'une agence sanitaire française.

¹⁴ 45 des 52 membres de ce GTA ont déclaré des liens avec les firmes, selon les déclarations d'intérêts 2008 des experts de l'Afssaps.

¹⁵ <http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros#>

¹⁶ <http://www.invs.sante.fr/international/index.htm>
[Influenza A \(H1N1\) 2009. Hémisphère Sud / Argentine - Chili. 11 août 2009](#) (pdf - 290Ko)

Le 3 février 2010, par une « alerte DGS »¹⁷ la recommandation en vigueur est levée du fait de la fin de l'épidémie. Cette actualisation émanant du CLCG est datée du 19 janvier¹⁸, soit du même jour que la réponse du directeur de la DGS au *Formindep*, reçue le 26.

¹⁷ <https://dgs-urgent2.sante.gouv.fr/dgs-urgent/inter/msg/liste.jsp>

2010-INF-01 Actualisation du tableau des indications vaccinales et des recommandations d'utilisation des antiviraux contre la grippe A(H1N1)v.

(...) Par ailleurs, compte tenu de la baisse de la circulation active du virus A(H1N1)v en France et de la diminution du nombre d'hospitalisations et de formes graves, la recommandation d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est plus formulée par les experts du comité de lutte contre la grippe.

La mise sous traitement antiviral curatif reste recommandée à ce jour aux sujets présentant des facteurs de risque particuliers. Il en est de même pour les nourrissons de moins d'un an ayant un facteur de risque de grippe grave, ou ayant un syndrome grippal caractérisé et jugé sévère par le médecin ou une forme grave d'emblée nécessitant une hospitalisation et pour les femmes enceintes. La mise sous traitement antiviral de type préemptif en post exposition dans les 48 heures après le contact, reste recommandée pour les nourrissons de moins d'un an s'il existe un facteur de risque de grippe grave, pour les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque et pour les personnes à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux.

Source : DGS / Mission de l'information et de la communication / Département des urgences sanitaires

¹⁸ http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_pratique_utilisation_AV_-MAJ19_janv_10.pdf

L'affaire Tamiflu° : le *Formindep* et les signataires de la lettre ouverte à la DGS déclarent.

A - Pas de données fiables pour le Tamiflu° dans la grippe A H1N1v

1. Il n'existe pas à ce jour de données fiables sur l'intérêt du Tamiflu° dans le traitement de la grippe pandémique H1N1v. Les données fiables concernent le Tamiflu° en traitement de la seule grippe saisonnière. Son intérêt est modeste dans ce cas.¹⁹
 - 1.1. Pour la grippe A H1N1v, les données existantes sont contradictoires et reposent sur des observations. Leur niveau de preuve scientifique est très faible. Elles ne peuvent servir de base à des décisions de santé publique. Si certaines données peuvent suggérer l'intérêt du Tamiflu° dans la prévention des formes graves, d'autres suggèrent le contraire, telle une aggravation de la mortalité chez les personnes ayant reçu du Tamiflu°²⁰.
 - 1.2. L'affirmation de la ministre et du Directeur général de la santé que « *ce qui est pratiqué pour la grippe saisonnière n'est pas forcément adapté à la grippe pandémique* » est un sophisme. Les seules données pertinentes sur l'usage du Tamiflu° concernent la grippe saisonnière et pour la grippe pandémique il n'y a pas de données fiables, ce que confirme l'Afssaps dans sa note du 7 décembre (annexe 3).
 - 1.3. Généraliser la délivrance d'un médicament sans en connaître les effets bénéfiques, c'est prendre le risque d'en multiplier les effets indésirables bénins, de rendre significatif le nombre d'effets indésirables graves. C'est rentrer dans la logique d'une expérimentation humaine sans même prendre les moyens d'en surveiller les conséquences. Voir en annexe 3 la note de l'Afssaps du 7 décembre 2010.

¹⁹ Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis – **Tom Jefferson**, researcher¹, **Mark Jones**, statistician², **Peter Doshi**, doctoral student³, **Chris Del Mar**, dean; coordinating editor of Cochrane Acute Respiratory Infections Group⁴ BMJ 2009;339:b5106

http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/339/dec07_2/b5106?ijKey=8b721f58fd9a842bff1af4473fca19269e904a75&keytype2=tf_ipsecsha

²⁰ Hayashi K, **Antiviral drugs may increase the number of deaths**, 19 January 2010
http://www.bmj.com/cgi/eletters/339/dec10_1/b5213#229832

B - Une fausse crise sanitaire

2. **L'existence d'une crise sanitaire ou d'une situation d'incertitude** ne peut justifier que des décisions sanitaires soient prises sur des critères autres que scientifiques. La raison même de l'existence d'une expertise est de garantir cette scientificité des décisions. Les règles de gestion des conflits d'intérêts des experts ont pour but de s'assurer que leurs avis ne reposent que sur des données scientifiques. Si ces barrières sont franchies et ces règles non respectées, alors la porte s'ouvre à toutes les dérives possibles, venant d'intérêts autres que l'intérêt général et celui de la santé publique (commerciaux, sectaires, politiques, etc.). Ces dérives ont été à l'origine du scandale du sang contaminé. Dans l'affaire du Tamiflu^o se retrouvent les mêmes éléments. Il s'agit d'une question de démocratie au-delà de la simple question sanitaire.
3. **Dès l'été 2009 à partir des données de l'hémisphère sud les éléments montrant la faible gravité de cette épidémie étaient disponibles.** A fortiori en novembre et décembre 2009, plus rien ne permettait d'affirmer que l'on était en situation de « crise » sanitaire. Au contraire. De plus l'épidémie, de moyenne intensité et de faible mortalité par rapport aux épidémies saisonnières, avait entamé sa phase de déclin.
 - 3.1. La courbe de mortalité totale enregistrée pendant l'épidémie de grippe A H1N1v ne révèle pas de surmortalité contrairement à ce qui a été observé à l'occasion de la grippe saisonnière 2008-2009²¹.

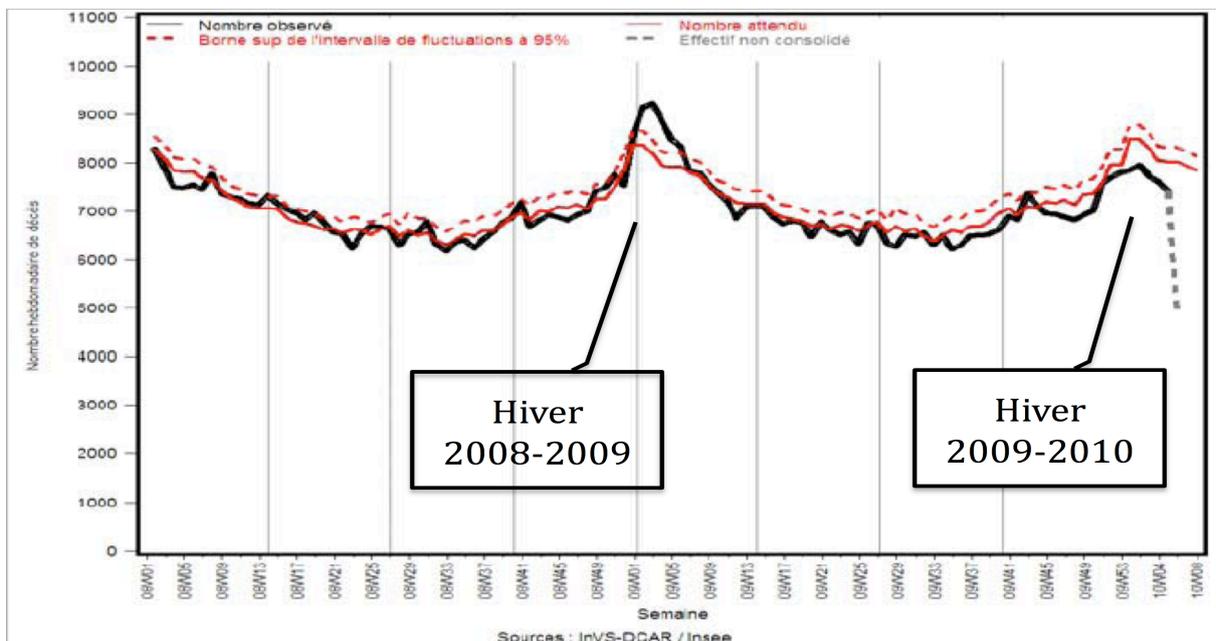
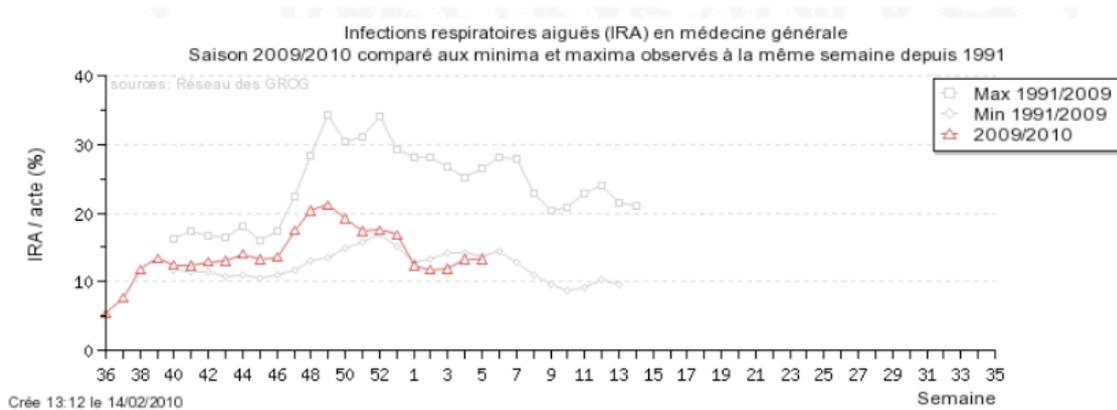


Figure 7 | Fluctuations hebdomadaires de la mortalité toutes causes, observée et attendue, 2008-2010, France

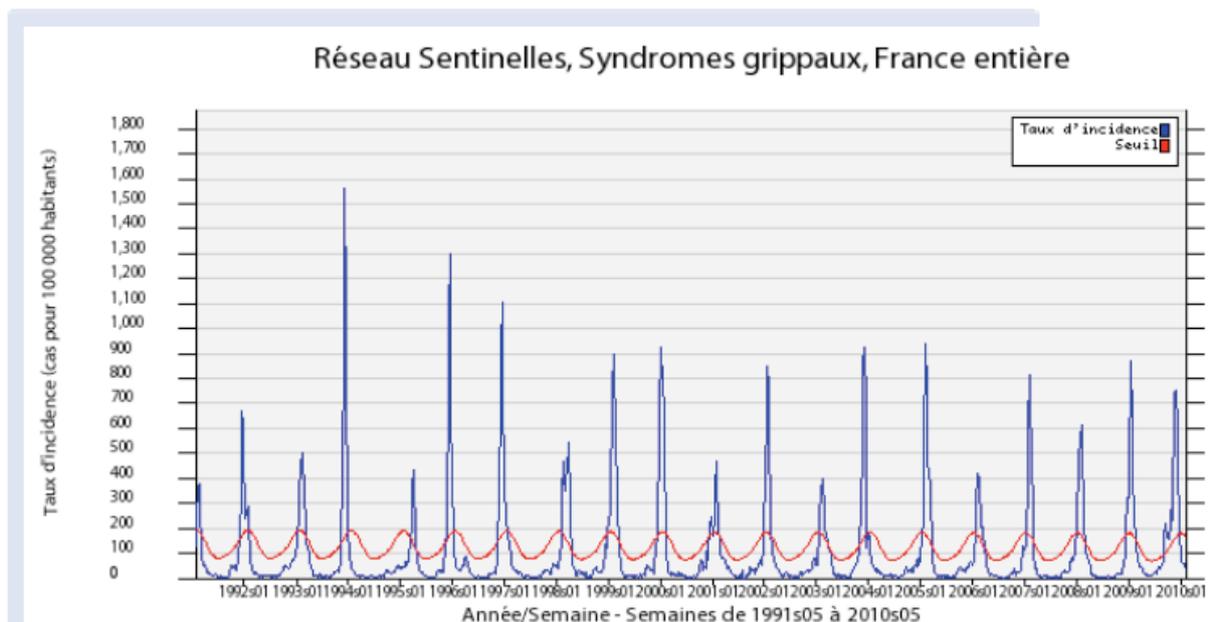
²¹ page 6 du bulletin de l'INVS

http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/points_h1n1/grippe_A_h1n1_160210/index.html

3.2. Le nombre d'infections respiratoires aiguës enregistrées par le réseau GROG pendant l'épidémie de grippe A H1N1v en médecine générale met en évidence un faible niveau d'activité par rapport aux enregistrements de ces dix dernières années.²² (Voir tableau ci-dessous)



3.3. La surveillance des pics épidémiques des syndromes grippaux par le réseau Sentinelles²³ montre que l'intensité de l'épidémie actuelle se situe dans la moyenne des 20 dernières années (voir tableau ci-dessous). Cette information était disponible dès la mi-décembre puisque l'annonce de l'atteinte du pic épidémique a été faite à cette période.



3.4. Le nombre de décès enregistrés pendant l'épidémie de grippe A H1N1v s'élève à 291 décès au 10 février²⁴, soit un chiffre inférieur à ceux habituellement enregistrés

²² http://www.grog.org/cgi-files/db.cgi?action=bulletin_grog

²³ <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>

²⁴ http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/index_h1n1.htm

lors de la grippe saisonnière. Ils sont par ailleurs à rapporter aux quelques 150 000 décès attendus toutes causes confondues pendant cette même période²⁵.

4. **La modification de la définition de la grippe**, opportunément survenue la veille de la recommandation, permet de multiplier artificiellement les cas de grippe et pourrait donner l'illusion d'un accroissement de la gravité de l'épidémie. L'OMS s'est prêtée à la même manipulation début mai en modifiant la définition de la pandémie²⁶.
 - 4.1. Avec cette nouvelle définition on passe ainsi par une subtile modification de vocabulaire de la définition d'un « *cas possible* » en juin 2009²⁷, à la celle d'un « *cas* » en décembre 2009. Le cas n'est plus probable, il devient certain.
 - 4.2. Selon cette nouvelle définition, l'association d'un écoulement nasal et d'une fièvre supérieure à 38° doit maintenant être considérée comme une grippe. Tout rhume hivernal devient un cas de grippe et doit alors recevoir du Tamiflu° en traitement curatif et son entourage en traitement préemptif !
 - 4.3. Il convient de s'interroger avec inquiétude sur cette capacité des autorités sanitaires à modifier du jour au lendemain les définitions cliniques de maladies qui devraient reposer sur des critères uniquement scientifiques. Cette manipulation de la science ouvre sur des risques de dérives extrêmement graves. Pourquoi ce procédé, qui engage le fonctionnement démocratique des décisions sanitaires est-il passé quasiment inaperçu, n'a-t-il pas été relevé par les medias ? ²⁸
5. **Les experts, tant ceux du CLCG dans leur recommandation du 13 novembre que ceux du GTA de l'Afssaps dans la note du 7 décembre, ont donné leur aval pour recommander la généralisation du Tamiflu° sur la base de données scientifiques insuffisantes, absentes, voire contradictoires avec leur propre avis.**
 - 5.1. **La note de l'Afssaps constitue à cet égard un modèle du genre.** Elle donne son aval à une recommandation après avoir énuméré dans sa note toutes les raisons de ne pas le faire : l'absence de données et les inconnues de cette recommandation, jusqu'à confier la vigilance des effets de cette recommandation à la firme Roche, dont les réticences à communiquer les données de leurs essais ont été signalées dans l'article du 8 décembre du British Medical Journal.

²⁵ 546 000 décès pendant l'année 2009 (INSEE) soit plus de 150 000 décès sur les 112 jours de l'épidémie
http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02230

²⁶ How U.N. redefined 'pandemic' to heighten alarm over H1N1
<http://www.wnd.com/index.php?fa=PAGE.view&pageId=115719>

²⁷ Cette définition fait référence à celle de l'INVS :
http://www.grippeaviaire.gouv.fr/article.php3?id_article=567
Les symptômes de la grippe A/H1N1 chez l'homme sont, dans la majeure partie des cas, les mêmes que ceux de la grippe saisonnière : fièvre, courbatures, toux et fatigue notamment.
Celle de décembre 2009 ne fait référence à rien.

²⁸ Voir le post du 15 décembre 2009 sur le blog de Christian Lehmann : « TAMIFLU, VACCIN ET GRIPPE H1N1: DANS LE MUR EN KLAXONNANT »
<http://enattendanth5n1.20minutes-blogs.fr/archive/2009/12/index.html>

- 5.2. A la lecture de cette note, on peut s'inquiéter d'une recommandation qui somme toute revient à mettre en place une expérimentation humaine à grande échelle dont les moyens de son évaluation seraient confiés au vendeur du produit. La DGS a pris le risque de diffuser un produit dont les effets bénéfiques sont incertains, mais pas les effets indésirables, sans prendre les moyens de mettre en place des moyens sérieux de pharmacovigilance.
- 5.3. Cette attitude qui consiste à émettre une recommandation de généralisation de la diffusion d'un médicament, en l'absence de connaissances fiables, sans en connaître les conséquences prévisibles, dans un contexte d'épidémie finissante de faible gravité, en manipulant la définition de la maladie, est scientifiquement incompréhensible et éthiquement inquiétante. Elle discrédite les autorités et l'expertise sanitaires françaises actuelles dans la gestion de cette grippe.

C - Une soumission incontrôlée de l'expertise aux intérêts privés

6. Il convient de s'interroger en profondeur sur les causes de ce fiasco de l'expertise dont les conséquences auraient pu, dans d'autres circonstances, être plus dramatiques voire se mesurer en vies humaines comme dans d'autres scandales passés (sang contaminé, Vioxx, etc.) :
 - 6.1. Comment des « experts » peuvent-ils émettre des recommandations concernant la santé de la population à l'encontre des données de la science, tout en le sachant, et en l'absence de réelles circonstances de gravité ?
 - 6.2. Comment des autorités sanitaires peuvent-elles prendre des décisions qui s'appuient sur de telles recommandations ?
7. Les réponses nous semblent d'abord à rechercher dans **la soumission** de l'expertise en France à des intérêts autres que l'intérêt général, en particulier ceux de l'industrie pharmaceutique et **au refus** des autorités de santé d'aborder de front et sincèrement cette question.
 - 7.1. La quasi-totalité des experts de la grippe et de ses traitements (CLCG²⁹, comité technique des vaccinations au sein du HCSP³⁰, groupe de travail sur les anti-infectieux³¹ au sein de l'Afssaps) émarge à l'industrie pharmaceutique.
 - 7.2. Les affirmations de ces experts³² sur leur prétendue indépendance vis-à-vis de firmes qui les rémunèrent pour des activités de conseil, financent leurs formations, subventionnent leur recherche, leur permettent de faire carrière, d'acquérir reconnaissance et autorité ne sont pas crédibles.
Ces affirmations s'opposent à l'ensemble des données de la recherche en socio-psychologie depuis des années sur l'impact inconscient des influences dans les décisions. Elles contredisent les données mêmes du marketing de l'industrie pharmaceutique qui, sous le vocable de leaders d'opinions, considèrent ces experts comme des instruments au service de leur communication pour la vente de leurs produits et le profit de leurs actionnaires³³. Instruments d'autant plus efficaces et rentables qu'ils sont perçus comme des « autorités » dans leur profession et dans la société.
 - 7.3. La réticence, pour ne pas dire l'opposition des autorités sanitaires à appliquer les règles et la législation sur la transparence des liens d'intérêts des experts. Il a fallu

²⁹ 15 des 17 experts du CLCG déclarent des liens avec l'industrie. Le président de ce comité Bruno Lina, est un salarié multicarte de l'industrie, arguant de son indépendance par sa multi-dépendance. Les déclarations d'intérêts des membres du CLCG ont été mises en ligne en catastrophe le 2 novembre 2009 suite à un article de presse du Parisien du 29 octobre.

³⁰ 19 des 21 experts du CTV déclarent des liens avec l'industrie.

³¹ 45 des 52 membres du GTA de l'Afssaps déclarent des liens avec l'industrie.

³² <http://www.france-info.com/chroniques-le-plus-france-info-2010-02-17-grippe-a-troubles-liens-entre-les-experts-et-les-firmes-405939-81-184.html>

³³ Voir par exemple le site Internet de Ashley Communications : <http://www.ashleycomms.com/>
Les leaders d'opinion sont dénommés KOL (key opinion leaders)

des révélations de journaux pour que le ministère de la santé finisse par publier les déclarations d'intérêts des experts du CLCG le 3 novembre 2009, et se mettre en conformité avec la loi. On a constaté, lors de leur audition au Conseil de l'Europe en janvier dernier, le même comportement de la part des responsables de l'OMS.

- 7.4. Cette attitude a pour seul résultat d'alimenter une suspicion généralisée des usagers et des soignants envers les autorités sanitaires. Elle est renforcée par les incohérences et les contradictions scientifiques des décisions sanitaires. Si ces décisions ne se fondent pas sur des données fiables de la science, a fortiori en situation de crise (réelle ou supposée), alors sur quoi se fondent-elles et qui décide vraiment ?
- 7.5. Malgré des discours et de minimes avancées sous la pression citoyenne, les autorités sanitaires abordent en France la gestion des conflits d'intérêts avec désinvolture voire mauvaise foi. L'enquête du *Formindep* sur les conditions d'élaboration de recommandations de la HAS qui a amené le *Formindep* à déposer en décembre 2009 un recours devant le Conseil d'Etat³⁴ en témoigne. Cette attitude favorise une présence structurelle et ubiquitaire des intérêts des firmes pharmaceutiques dans l'ensemble des rouages du système sanitaire français³⁵. Cette présence totale fait que, dans une période de crise sanitaire ou supposée telle, tout est en place pour que l'industrie pharmaceutique soit la première bénéficiaire de la situation. Elle n'a même plus à intervenir directement. Le moment venu, les choses se déroulent au mieux de ses intérêts.³⁶
- 7.6. Cette soumission de l'expertise et la réticence des autorités à la combattre constituent pour la société et la santé publique **un problème éthique fondamental**. L'expertise sanitaire française fonctionne sur un mode quasi autistique, sûre d'elle-même, incapable de se remettre en question. A cet égard, les propos d'Emmanuel HIRSCH, directeur de l'Espace Ethique de l'Assistance Publique, à France Info le 17 février dernier³⁷, affirmant que « *la collaboration experts-industriels ne pose pas a priori de problèmes éthiques* » sont une parfaite illustration de cette situation. Ils permettent aux autorités de justifier leur inaction. Il s'agit pourtant d'une question débattue internationalement depuis des

³⁴ <http://formindep.org/le-Formindep-saisit-le-Conseil-d>

³⁵ Voir entre autres :

- le rapport du Sénat sur le médicament en 2006 : « Restaurer la confiance »
<http://formindep.org/Aller-au-dela-du-constat>
- Le film *les Médicamenteurs* diffusé en juin 2009 <http://formindep.org/Les-Medicamenteurs-le-film> et le livre sous le même titre à paraître le 25 février :
Stéphane HOREL, *Les médicamenteurs*, 320 pages, Editions du Moment – Paris 2010
- le rapport de l'IGAS de 2007 sur la formation des médecins généralistes
<http://formindep.org/Le-rapport-de-l-IGAS-sur-l>
- les déclarations de Christian VIGOUROUX, Conseiller d'Etat, président de la commission déontologie et expertise de la HAS, lors des Rencontres de la HAS le 10 décembre 2009 :
« *La puissance d'influence de l'industrie pharmaceutique en fait un des lobbys les plus efficaces et parfois les plus impérieux dans les rapports avec les pouvoirs publics et les caisses de sécurité sociale. Ceci en France comme en Europe. Tel est le constat que 30 ans d'administration dans plusieurs domaines de l'action publique m'ont amené à formuler.* »

³⁶ Ozanam M. *Vaccins : vers un nouvel âge d'or*. Revue Pharmaceutiques. novembre 2009, page 82

³⁷ <http://www.france-info.com/chroniques-le-plus-france-info-2010-02-17-grippe-a-troubles-liens-entre-les-experts-et-les-firmes-405939-81-184.html>

années au plan éthique. Elle a fait l'objet en avril 2009 d'un rapport de l'*Institute of Medicine* étatsunien (équivalent de l'Académie de médecine en France) pour en exposer les enjeux éthiques et sociétaux et les moyens d'y remédier³⁸. Mais les théoriciens français de l'éthique hospitalo-universitaire persistent à ne pas voir de problème, permettant de maintenir un vivier de leaders d'opinions disponibles pour l'industrie.

8. La gestion mondiale de cette pandémie, comme en France, a permis d'observer tous les éléments d'une campagne planétaire de « *disease mongering* », ou **façonnage de maladies**. Le *disease mongering*³⁹ est décrit dans la littérature médicale mondiale depuis plusieurs années, a fait l'objet de nombreuses publications et d'un congrès en Australie en 2006⁴⁰. Il consiste par exemple, sous l'influence d'intérêts commerciaux, à élargir les critères d'une maladie ou à transformer en maladie des troubles banals de la vie quotidienne, afin d'élargir ou de créer un marché pour un médicament censé les prendre en charge. Par exemple le syndrome métabolique, le syndrome des jambes sans repos, les troubles de l'humeur, les troubles sexuels, la diminution des chiffres diagnostics de l'hypertension, etc. On peut rajouter maintenant la grippe.

8.1. La modification début mai 2009 par l'OMS des critères de la pandémie, la modification par la DGS en France de la définition de la grippe survenue la veille de publier sa recommandation de généralisation du Tamiflu°, s'inscrivent dans ce mécanisme dont les bénéficiaires sont les marchands de médicaments avant la santé publique. Il appartiendra aux commissions d'enquêtes nationales et internationales de faire la part de l'influence directe ou indirecte des firmes, immédiates ou différées, explicites ou implicites des firmes pharmaceutiques dans ces décisions. En médecine la répétition des mêmes symptômes permet de diagnostiquer la maladie sans avoir besoin d'en rechercher l'agent transmetteur. Dans cette pandémie grippale les symptômes du *disease mongering* se trouvent réunis.

³⁸ Institute of Medicine. 2009. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Washington, DC : The National Academies Press www.nap.edu

³⁹ Moynihan R, Henry D (2006) The Fight against Disease Mongering: Generating Knowledge for Action. *PLoS Med* 3(4): e191. <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0030191>

⁴⁰ *PLoS Medicine* - Disease Mongering Collection
<http://www.ploscollections.org/article/browseIssue.action?issue=info%3Adoi%2F10.1371%2Fissue.pco1.v07.i02>

D - Une communication méprisante envers les professionnels de santé de premier recours – la fin de la confiance

9. La façon dont la Direction Générale de la santé a communiqué dans cette affaire du Tamiflu^o a profondément choqué les professionnels de santé de soins de premiers recours, généralistes et pharmaciens, à qui cette recommandation était destinée. Les très nombreux commentaires des 1000 signataires de la lettre ouverte du *Formindep* en témoignent⁴¹. Cette colère s'ajoute pour nombre d'entre eux à l'humiliation d'avoir été écarté de la campagne de vaccination, compétence pourtant spécifique de ces professionnels des soins de premier recours.

9.1. La recommandation a été émise sans prendre la peine de se référer à aucune donnée scientifique, comme si les professionnels de santé n'étaient que de simples exécutants. Or les médecins sont soumis à des obligations déontologiques, entre autres celles de fonder leurs soins sur les données de la science.⁴² Les commentaires des signataires de la lettre abondent pour dire que cette attitude a définitivement mis fin à la confiance dans les autorités sanitaires.

Cette crise de confiance entre professionnels de santé de terrain et autorités est préoccupante, car elle pourrait avoir des conséquences graves en cas de nouvelle mais réelle crise sanitaire⁴³, mais également au quotidien dans le développement d'une éducation à la santé. Elle justifie la mise en place de réponses fortes pour tenter de renouer des relations.

9.2. Il a fallu 4 semaines après l'envoi de la lettre au Directeur général de la santé pour qu'il demande à recevoir le *Formindep*. 6 semaines pour lui répondre en fournissant des données dont on a vu le peu de valeur scientifique. A la date de la réponse du Directeur de la santé au *Formindep*, la recommandation était annulée par le CLCG. Ainsi les médecins ont attendu durant 6 semaines, en période prétendue de crise, que leur soit communiquées des données fiables pour leur permettre d'apporter à leurs patients des soins appropriés. Durant ces 6 semaines les patients aussi ont attendu, alors que ces mesures avaient pour objectif de réduire le risque de décès et de formes graves dus à la grippe. Cette désinvolture vis-à-vis de la population et de ses soignants n'est-elle pas aussi le signe que la Direction générale de la santé ne croyait pas vraiment elle-même à la réalité de sa recommandation ?

9.3. La façon menaçante dont cette recommandation a été relayée par certaines autorités professionnelles, voir note 4, a renforcé cette colère et le sentiment de mépris. Enfin, l'ordre des médecins est resté silencieux sur cette question, alors que cette recommandation soulevait pourtant un problème déontologique évident.

⁴¹ <http://formindep.org/Lettre-ouverte-petition-a-Didier>

⁴² article 32 du code de déontologie médicale repris dans l'article R 4127-32 du CSP.

⁴³ <http://formindep.org/La-Grippe-et-le-Loup>

E - L'émergence d'une expertise des professionnels des soins primaires indépendante

10. En 3 semaines, plus de 1000 médecins, essentiellement généralistes, se sont associés à la lettre ouverte du *Formindep* à la DGS pour demander des données fiables pour fournir à leurs patients des soins de qualité. Cet événement important témoigne de l'existence d'une capacité d'expertise collective de professionnels de santé des soins primaires, pour beaucoup libérés des liens d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique, qui s'est révélée dans cette affaire de meilleure qualité que l'expertise hospitalo-universitaire actuelle.

Les responsables actuels de la DGS en ignorant cette réalité se sont discrédités vis-à-vis de ces professionnels conscients de l'importance éthique de soins fondés sur des données fiables.

Cette expertise est devenue possible par l'accès généralisé à l'information scientifique et à la facilité des échanges grâce à l'Internet. La liste de discussion, regroupant plus de 60 médecins signataires de la lettre, qui a été lancée après la réponse de la DGS, a permis des échanges de grande qualité scientifique. Mais c'est également le travail de fond entrepris depuis des années par des formateurs et des publications indépendantes en France et dans le monde qui commence à porter des fruits. De plus en plus de médecins généralistes sont maintenant capables d'analyser par eux-mêmes de façon critique les données de la science. Cette capacité à l'analyse critique de l'information scientifique est d'autant plus développée que ces professionnels se sont libérés des influences de l'industrie, qui représentent aujourd'hui le risque majeur pour la qualité de l'information.

La qualité de cette « nouvelle » expertise scientifique se trouve renforcée par la pratique des soins primaires. L'expertise scientifique issue des soins primaires permet de valider des décisions de santé publiques sur des données épidémiologiques de forte prévalence, et non plus seulement sur des pathologies rares présentes dans les services hospitalo-universitaires dont sont issus les experts actuels.

Il faudra rester vigilant pour que cette expertise des soins primaires ne constitue pas pour l'industrie pharmaceutique un nouveau vivier de leaders d'opinions, qui seront d'autant plus crédibles pour relayer ses messages aux soignants de soins primaires qu'ils sont issus de leurs rangs. **La qualité et la crédibilité de cette expertise nouvelle seront intimement liées à son indépendance vis-à-vis de l'industrie⁴⁴.**

Cette « nouvelle » expertise indépendante et collective, à laquelle il faut associer celle d'usagers et de patients également libérés des intérêts commerciaux, ne peut plus être ignorée et doit maintenant être prise en compte.

⁴⁴ Le groupe « VUC » « vers un collège de médecine générale » qui s'est donné pour but de fédérer cette « nouvelle » d'expertise, en regroupant syndicats et sociétés savantes de médecine générale tous liés d'une façon ou d'une autre à l'industrie pharmaceutique, ne semble pas avoir perçu le caractère indispensable de cette indépendance. Voir là : <http://www.smg-pratiques.info/Communique-Vers-un-college-de.html> et là : <http://www.smg-pratiques.info/Reponse-du-SMG-a-l-invitation-du.html>

L'affaire Tamiflu° : Le *Formindep* et les signataires de la lettre ouverte demandent.

A – Il est urgent et primordial de rétablir les éléments de la confiance entre les autorités de santé et les professionnels de santé.

La DGS et son directeur se sont décrédibilisés dans cette affaire. L'expertise sous influence est discréditée : le Comité de Lutte contre la Grippe en formulant une proposition en l'absence de données scientifiques fiables ; l'Afssaps qui a cautionné cette recommandation tout en reconnaissant l'absence de données, l'INVS en publiant une enquête biaisée sans valeur. Cette affaire Tamiflu° vient compléter les erreurs de la gestion globale de l'épidémie grippale en France.

Un signal fort et urgent doit maintenant être envoyé vers les professionnels et la population pour tenter de renouer des liens de confiance. Le *Formindep* et les signataires de la lettre ouverte du 15 décembre **demandent le départ des responsables actuels de la DGS et des agences sanitaires** acteurs de cette recommandation. **Ils demandent le départ des experts ayant siégé dans les commissions et groupes de travail liés à la gestion de l'épidémie grippale** : Comité de lutte contre la grippe de la DGS, Groupe de travail sur les anti-infectieux de l'Afssaps, Comité technique des vaccinations du HCSP, etc.

B – Une réelle transparence de l'expertise doit être mise en place.

La transparence ne doit plus être seulement un outil de communication des autorités sanitaires ou de l'industrie pharmaceutique. Ses règles et sa législation doivent être appliquées, renforcées, et les manquements sanctionnés de façon dissuasive.

- Le *Formindep* et les médecins signataires de la lettre ouverte demandent l'adoption d'un « **Physician Payments Sunshine Act** » à la française. Les déclarations d'intérêts par les experts eux-mêmes ne sont pas un moyen fiable et pertinent pour connaître le niveau de leur dépendance à l'industrie. Ainsi qu'il est prévu aux USA pour 2010⁴⁵, il faut adopter en France une loi enjoignant aux firmes pharmaceutiques et à leurs prestataires de déclarer et de mettre en ligne sur un site unique officiel les rémunérations, et toutes autres relations tissées avec les professionnels de santé et leurs structures (syndicats, associations, sociétés savantes, sociétés, services hospitaliers, organismes de formations, etc.). **Cette loi pourrait aisément reprendre, en les étendant aux professions de santé, les dispositions de l'article 74 de la loi HPST du 21 juillet 2009 qui obligent à partir de cette année les firmes pharmaceutiques à « déclarer chaque année auprès de la HAS la liste des associations de patients qu'elles soutiennent et le montant des aides de toutes natures qu'elles leur ont procurées. »**⁴⁶.

⁴⁵ Physician Payments Sunshine Act of 2009 <http://www.govtrack.us/congress/bill.xpd?bill=s111-301>

⁴⁶ Article L1114-1 du Code de la santé publique

- En attendant l'adoption d'une telle loi, les déclarations d'intérêts des experts doivent être facilement accessibles en ligne, actualisées et contrôlées régulièrement. Les erreurs, les « oublis » et **les manquements doivent être sanctionnés au minimum** par l'exclusion de l'expert mis en cause.
- La législation actuelle sur la gestion des conflits d'intérêts doit être vraiment appliquée.
 - o Article L 4113-13 du Code de la santé publique sur la transparence de l'information médicale.
 - o Article L 4113-6 du CSP (loi anti-cadeaux).
 - o articles L 1421-3-1 et 1421-3-2 du CSP sur les déclarations publiques d'intérêts des experts et les articles du CSP ou du Code de la sécurité sociale qui s'y rapportent pour les différentes agences sanitaires. Les règlements intérieurs des agences et organismes sanitaires chargés de mettre en œuvre la loi doivent être réellement appliqués et évalués par des organismes indépendants extérieurs à ces agences⁴⁷.
 - o Les manquements à la loi doivent être sanctionnés par l'article du Code pénal sur **la prise illégale d'intérêts** (art. 432-12) qui constitue un délit puni d'emprisonnement et de fortes amendes. Cette loi doit être appliquée pour les conflits d'intérêts des experts, et des poursuites entamées par le Parquet pour les manquements les plus graves.
- Les comptes-rendus des commissions d'experts doivent être accessibles en ligne par tous, dans des délais raisonnables, être exhaustifs et mettre en évidence les avis minoritaires. Dans des situations de crise sanitaire ou de débats sociétaux et médiatiques importants, **ces réunions doivent être publiques**. L'outil Internet rend possible cela facilement.

C – Vers une expertise indépendante

La transparence ne suffit pas et elle peut même s'avérer néfaste si elle est considérée comme une finalité.

Lorsque l'on veut essayer de la vaisselle fine, ce qui importe ce n'est pas de se rendre compte de l'état de saleté du torchon, c'est d'avoir un torchon dont la propreté est compatible avec l'objectif poursuivi : ne pas laisser de traces sur la vaisselle. Il en est de même avec l'information médicale et les avis d'experts : des avis d'experts sous influences peuvent laisser sur les recommandations des traces incompatibles avec des soins ou des décisions de qualité. Il faut mettre en place une expertise sanitaire qui a coupé les liens avec les cordons nourriciers de l'industrie pharmaceutique.

La création d'une expertise interne aux agences serait une avancée. Le *Formindep* et les *signataires de la lettre ouverte* proposent que participent à l'expertise sanitaire des professionnels de santé des soins primaires et des usagers des soins dont l'indépendance

⁴⁷ Voir l'enquête du *Formindep* sur les recommandations professionnelles de la HAS

<http://formindep.org/Des-recommandations>

et la plainte du *Formindep* devant le Conseil d'Etat

<http://formindep.org/le-Formindep-saisit-le-Conseil-d>

vis-à-vis des industries de santé est garantie. Si l'expertise des leaders d'opinion hospitalo-universitaires reste nécessaire, elle a fait la démonstration de ses limites. Livrée à elle-même et travaillant en circuit fermé elle constitue un clan déconnecté de la réalité et qui interroge le fonctionnement démocratique.

L'expertise en France doit évoluer vers une expertise tripartite qui associera sur un même plan spécialistes hospitalo-universitaires, professionnels des soins primaires (médicaux et paramédicaux) et usagers dont l'indépendance vis-à-vis des intérêts industriels et commerciaux sera assurée. Seule une expertise collective englobant tous les acteurs du soins est maintenant pertinente.

*

* *

La vitalité d'un système, d'un corps constitué, ou de n'importe quel organisme vivant, ne réside pas uniquement dans sa capacité à fonctionner et à produire, mais dans son aptitude à s'évaluer en toute transparence, à identifier ses dysfonctionnements et ses erreurs, à les reconnaître, à mettre en place avec les personnes concernées les moyens pour réduire le risque de nouvelles erreurs. Sur cette capacité à se remettre en question, les patients et les professionnels de santé évalueront si les autorités sanitaires sont des structures vitales ou non pour la santé publique, et pourront alors renouer les liens de la confiance.



Ministère de la Santé et des sports

Direction générale de la santé

mercredi 9 décembre 2009

Mesdames et messieurs,

Suite à la progression de la pandémie sur le territoire national, à la circulation active et prépondérante du virus A(H1N1) et à l'augmentation du nombre d'hospitalisations et de formes graves, le ministère de la santé et des sports est amené, sur proposition des experts, à modifier les recommandations de prescription des antiviraux. Ces modifications prendront effet le 10 décembre. Pour faciliter l'accès aux traitements, nous organisons de façon parallèle le positionnement du stock d'Etat dans les pharmacies d'officine qui permettra à tous les patients d'avoir accès gratuitement aux antiviraux sur prescription médicale. Ce positionnement sera effectif le 21 décembre.

Vous trouverez ci-dessous les grandes lignes de l'évolution du dispositif de prise en charge. Les éléments détaillés sont disponibles sur le site du ministère www.sante.gouv.fr dans l'espace dédié aux professionnels de santé de la rubrique grippe.

Les nouvelles recommandations de prise en charge des patients grippés sont les suivantes :

- La prescription du traitement antiviral est systématique chez le patient présentant une grippe clinique.
- Le prélèvement naso-pharyngé à visée diagnostique préalablement à la mise sous traitement antiviral curatif n'est pas systématique. Ses indications sont restreintes à des cas particuliers comme les formes graves qui sont indiquées dans la fiche consacrée à ce sujet.
- Il convient de surveiller l'apparition de tout signe d'aggravation et en particulier d'une dyspnée et de recommander, dans ce cas, l'appel au centre 15.
- Pour une personne non malade et présentant des facteurs de risque (dont les femmes enceintes et les enfants de moins de 1 an) qui a été en contact étroit avec une personne grippée, un traitement anti-viral post exposition est recommandé. Le traitement est dit préemptif (à dose curative et pendant 5 jours)

Le stock d'Etat d'antiviraux sera positionné en pharmacies d'officine par le circuit des grossistes répartiteurs à partir du 21 décembre.

Ce stock est composé de deux formes galéniques d'oseltamivir. Les experts recommandent d'utiliser préférentiellement l'oseltamivir en traitement curatif du fait de son action systémique et de la virémie probable lors de la primo infection chez les individus naïfs. Le Tamiflu 75 mg, sous forme de gélule, est à usage adulte. L'oseltamivir PG 30, sous forme de comprimé sécable dispersible, est particulièrement adapté au traitement de l'enfant et des patients qui ne peuvent pas avaler de gélules. Ce dernier médicament a été fabriqué par la pharmacie centrale des armées avec du principe actif fourni par le laboratoire Roche. Il a été démontré que les formulations du comprimé Oseltamivir PG et de la gélule d'oseltamivir sont bioéquivalentes. Les deux formulations sont donc interchangeables pour une même posologie.

Le stock d'Etat est également composé de Relenza qui peut être utilisé en traitement post exposition en respectant les précautions d'emploi liées à la présentation de ce produit sous forme d'inhalateur (son usage est déconseillé chez les patients asthmatiques ou atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Je vous serais reconnaissant de bien vouloir vous faire le relais de ces informations. Je suis à votre disposition pour toute précision supplémentaire et je vous prie d'agréer, mesdames et messieurs, l'assurance de ma haute considération.

Le directeur général de la santé

Pr Didier HOUSSIN

Mesdames et messieurs les présidents des unions régionales de médecins libéraux

14, avenue Duquesne – 75 350 Paris 07 SP
Tél. : 01 40 56 60 00 – Télécopie : 01 40 56 40 56 – www.sante.gouv.fr – www.sante.fr

ANNEXE 2



Ministère de la Santé et des Sports

Le Directeur Général de la Santé

Paris, le 19 JAN 2010

Monsieur le Président,
Monsieur le Vice-Président,

Vous m'avez interrogé sur la pertinence des recommandations concernant la prescription systématique de l'oseltamivir et avez demandé des éléments permettant d'explicitier les modalités de décision.

Ainsi que je vous l'ai précisé lors de notre rencontre du 12 janvier, ces recommandations s'appuient sur l'avis du Comité de lutte contre la grippe (CLCG) du 13 novembre 2009. Je vous confirme que cet avis a bien été rendu public et qu'il figure sur le site internet du ministère de la santé et des sports, dans la rubrique réservée aux professionnels de santé.

La liste des membres du CLCG fixée par arrêté et les déclarations d'intérêts de ces membres sont publiques et figurent sur le site internet du ministère (sous la rubrique « Les dossiers de la santé de A à Z » à la lettre C puis CLCG).

Par ailleurs, la méta-analyse du British Medical Journal du 12 décembre 2009 que vous évoquez fait appel à des publications tournées vers la réduction de la symptomatologie grippale, et non vers la réduction de la mortalité, problématique majeure dans une épidémie où 20% des décès surviennent chez des personnes ne présentant pas de facteur de risque identifié.

Ainsi que vous le soulignez, nous ne disposons pas d'étude randomisée sur l'utilisation de l'oseltamivir dans la grippe A(H1N1)2009. Pour autant, la situation de pandémie déclarée par l'OMS a conduit à proposer des décisions et des stratégies basées sur l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles.

Monsieur Philippe Foucras
Président
Monsieur Philippe Masquelier
Vice-Président
FORMINDEP
188 rue Daubenton
F59100 Roubaix

.../...

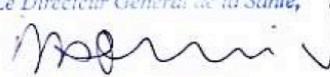
Les experts se sont appuyés sur les données dont ils pouvaient disposer. Cette démarche est conforme au principe d'evidence based medicine décrit notamment par D Sackett (BMJ 1996 ; 312 :71-72 13 january) ou par G Guyatt (BMJ 2008 ; 336 : 1049-1051 10 may) pour déterminer les conduites à tenir les plus appropriées, compte tenu des limites des connaissances disponibles.

Les retours d'expérience dans l'hémisphère sud ont contribué à forger les décisions. J'ai évoqué avec vous les données comparatives entre Argentine et Chili que présente notamment l'article joint à cette note.

Enfin, pour ce qui concernait la prescription considérée comme hors AMM relative au traitement préemptif figurant dans l'avis du CLCG précité, j'ai souhaité interroger l'AFSSAPS. Elle a donné un avis favorable sur les modalités d'utilisation de l'oseltamivir en post exposition à des doses curatives pendant 5 jours. Vous trouverez ci-joint la réponse l'AFSSAPS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, Monsieur le Vice-Président, l'expression de mes salutations distinguées.

Le Directeur Général de la Santé,



Pr Didier HOUSSIN



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'Évaluation des
Médicaments et des Produits
Biologiques

Saint Denis, le 7 décembre 2009

NOTE

à l'attention de
Monsieur le Directeur Général de la Santé

Objet : Réponse à la demande d'avis du 3 décembre 2009 sur les modalités d'utilisation de l'oseltamivir

Vous m'avez saisi le 3 décembre au sujet des nouvelles recommandations émises par le CLOG en date du 13 novembre et qui préconisent l'utilisation de l'oseltamivir telle que :

Utilisation en post-exposition par traitement antiviral de type préemptif, c'est-à-dire à doses curatives pendant cinq jours

- chez les **adultes et enfants d'un an et plus** aux contacts étroits d'un cas suspect de grippe lorsque ces personnes sont à risque de complications lors d'infections par des virus grippaux.
- Chez les **femmes enceintes** en cas de suspicion d'un cas de grippe dans l'entourage familial d'une femme enceinte non malade, quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque.
- **Nourrissons de moins d'un an** : Lors de la suspicion d'un cas de grippe dans l'entourage familial d'un nourrisson de moins d'un an non malade, qu'il ait ou non un facteur de risque de grippe grave (FDR).

Cette prescription serait donc considérée comme hors AMM.

Ce sujet a été discuté avec le Groupe de Travail Antibiotiques and Antiviraux (GTA) dans sa séance du 7 décembre 2009. L'avis du Professeur Henri Agut a aussi été sollicité. Trois questions spécifiques ont notamment été abordées :

- 1/ si cette utilisation de l'oseltamivir hors AMM pouvait être recommandée dans le contexte actuel des données et de la pandémie
- 2/ si ce schéma posologique était acceptable, et si oui avec quelles précautions particulières
- 3/ si le terme de traitement préemptif était le plus approprié

L'avis global des experts sollicités et celui de l'Afssaps peut être résumé de la façon suivante :

L'intérêt d'un traitement prophylactique avec une dose « curative » d'Oseltamivir peut présenter l'avantage potentiel d'un risque moindre d'émergence de mutants résistants. Toutefois, il faut noter que l'incidence des cas d'émergence de ces résistances dans le

contexte d'une *prophylaxie* et non d'un *traitement curatif* n'est pas, ou très mal, connue à ce jour.

Il n'y a pas non plus de données *in vitro* disponibles sur la pression virologique de survenue de mutations ou de résistance du virus A(H1N1) exercée par une exposition à une *double dose (curative)* versus une *dose simple (prophylaxie)*.

Les données disponibles avec le Tamiflu utilisé à dose prophylactique en cas de grippe saisonnière sont très limitées et non nécessairement extrapolables au contexte pandémique actuel.

Néanmoins, il faut noter que les traitements préemptifs ou prophylactiques utilisent généralement des posologies curatives, c'est-à-dire à la dose d'un traitement curatif (ex : VIH, CMV chez les immunodéprimés).

Dans un contexte plus général de santé publique, il faut mentionner que le taux de résistance à l'oseltamivir rapporté au niveau national est actuellement extrêmement faible vis-à-vis de la souche H1N1 (*un cas a priori détecté seulement en France*). Toutefois, un élargissement de l'accès au Tamiflu dans les semaines à venir et une augmentation des cas de grippe pourraient conduire à une augmentation du risque de résistance au produit.

Concernant le risque de toxicité relatif à l'administration d'une dose correspondant à une dose curative, il a été considéré que celui-ci pourrait être lié non pas à la dose, mais à sa durée, qui serait effectivement plus longue que celle mentionnée dans l'AMM en curatif (5 jours), si elle devait être prolongée jusqu'à 10 jours, comme mentionné pour une prophylaxie.

A cet égard, il n'existe pas de données soumises par la firme ou émergeant des rapports de pharmacovigilance au niveau mondial. Toutefois, il existe des publications sur des cas d'utilisation prolongée de l'oseltamivir au-delà de 5 jours sans mise en évidence d'effets indésirables majeurs. L'utilisation de type « préemptif » devrait donc être limitée à une durée de 5 jours. Une administration prolongée au-delà de 10 jours dans ce contexte devrait être limitée aux cas particuliers des sujets dont l'excrétion virale pourrait théoriquement persister au-delà de 5 jours, à savoir les jeunes enfants et les sujets immunodéprimés.

A cet égard, il faut mentionner qu'une recherche bibliographique à l'échelle mondiale aussi bien du côté des autres autorités de santé ou du côté des sociétés savantes, n'a pas permis de mettre évidence de telles recommandations à ce jour.

Compte tenu de ces éléments, l'Afssaps souhaite demander à la firme Roche de fournir les données dont elle pourrait disposer sur ce schéma d'utilisation, sans que cela constitue un préalable à la mise en œuvre des recommandations modifiées.

Par ailleurs, l'Afssaps envisage de demander à la firme un suivi détaillé de pharmacovigilance pour ce type de traitement.

La terminologie de traitement « préemptif » peut ne pas être bien comprise par l'ensemble des professionnels de santé, d'autant que le terme de « préemptif » désigne généralement un traitement chez un sujet infecté mais sans symptôme.

Néanmoins aucune formulation alternative satisfaisante n'a pu être trouvée dans le dōtal impartit. Il faudra donc expliciter pour les non spécialistes la portée de cette terminologie dans le contexte spécifique de la pandémie, d'autant que ces mentions n'apparaissent pas de l'AMM.

En résumé, l'Afssaps est favorable à cette utilisation en traitement préemptif selon le schéma indiqué par le CLCG et pour les populations cibles définies. Ces recommandations devront être éventuellement revues si des nouvelles données étaient disponibles. Par ailleurs, l'Afssaps demandera à Roche de fournir un suivi spécifique de pharmacovigilance pour ce type d'utilisation.

~~Le Directeur Général~~

Jean MARIMBERT

2

ANNEXE 4

<http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros#>

Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribi... Page 1 sur 5

Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribing guidelines in the United States

Current CDC guidelines for antiviral treatment of people with influenza like illness (ILI) effectively discourage treatment of people with no underlying medical conditions unless they exhibit severe symptoms, such as evidence of lower respiratory tract infection or clinical deterioration. This guidance is unlike that provided by some other countries, which allow for treatment of most moderately symptomatic individuals. We examine evidence for benefits of antiviral usage for influenza treatment, including its relation to severe outcomes for the current pandemic H1N1 strain. We also discuss some of the potential cons of antiviral usage. In the current situation in the US, with an elevated and evidently growing burden of influenza hospitalizations and mortality, a high percentage of individuals infected with influenza (with almost all of those carrying the H1N1pdm strain) among those who exhibit ILI and get tested for influenza virus, very low levels of antiviral resistance and little time left for antiviral resistance to take off before large quantities of vaccine become available, we think it is worthwhile to consider a revision to the current antiviral usage recommendations, such that physicians would be encouraged to consider prescribing antivirals to individuals with moderate to severe symptoms who present for treatment.

Note: Very recently CDC has adopted clarifications for its antiviral usage guidelines: http://www.cdc.gov/H1N1flu/antivirals/facts_clinicians.htm

Benefits of antiviral usage for influenza treatment: The ability of antiviral drugs to reduce symptoms and shorten their duration are well documented, particularly when antivirals are given early in the course of illness [1][2][3]. There is evidence that early usage of antivirals for treatment of infected individuals can reduce transmission to others [4][5][6]. [4] in particular applies to the current pandemic H1N1pdm strain, though the findings in that study are not statistically significant. A 2003 study suggests a 60% reduction in influenza hospitalization rates for patients who received early antiviral treatment [7].

Data in [8] show that among hospitalized patients, severe outcomes (ICU admission and/or death) were less likely in patients who received antiviral treatment within two days of symptom onset; the same conclusion is true for lethal outcomes for hospitalized patients in <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/302/17/1896?home>. We have attempted to extract further information on the effects of antiviral usage on severe outcomes for the current H1N1pdm strain by an ecological comparison between two neighboring Southern Hemisphere countries that have experienced a complete H1N1pdm season: Chile and Argentina.

Chile vs. Argentina: Chile had an active antiviral usage policy during the course of the epidemic, with almost 650,000 courses distributed (~ 4 courses for every 100 persons in a country of 17 million) by August 16 [9]. The current number of confirmed fatalities in Chile is 136, i.e. 0.8 deaths

<http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros> 15/01/2010

Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribi... Page 2 sur 5

per 100,000 inhabitants [10]. In Argentina, treatment was reserved for hospitalized patients until after the peak of the epidemic, at which point policy changed to include treatment of pregnant women and members of high risk groups; only near the end of the epidemic was treatment of all ILI cases recommended [11, p. 25]. Argentina had 580 confirmed fatalities in a population of 40.4 million [12], or 1.44 deaths per 100,000 inhabitants.

One might argue that the difference could be due to better ascertainment of fatalities in Argentina. However, overall ascertainment of cases appears to be higher in Chile than in Argentina: Chile has 12,257 confirmed cases and 136 confirmed fatalities [10], while Argentina has 9,119 confirmed cases and 580 confirmed fatalities [12]. It is thus likely that a higher percentage of H1N1-related deaths were ascertained in Chile than in Argentina.

A second line of ecological evidence for the benefits of early antiviral treatment appears within the Argentinean data in [11], p. 18, in which the percentage of fatalities among the confirmed H1N1 infections in pregnant women has dropped significantly after guidelines for treatment of high risk individuals were adopted. More precisely, the data shows 174 pregnant women with confirmed H1N1 infection with symptom onset prior to the adoption of those guidelines; 31 of them (17.8%) died. Among the 69 pregnant women with confirmed H1N1 infection with symptom onset after those guidelines were adopted, there were 4 fatalities (5.8%). The difference is statistically significant (Fisher's exact test p-value = .015; 95% CI for the odds ratio of a pregnant woman's death following infection after the guidelines adoption vs. prior to the guidelines adoption is (0.07, 0.85)).

High vs. low risk individuals: In [13] we have argued for pre-dispensing antivirals to high risk individuals, aiming to initiate treatment early, to reduce their risk of progression to severe disease. On Sep. 8, 2009 CDC has revised its guidelines for antiviral usage (subsequently updating those on Sep. 22 and Oct. 16), further encouraging early treatment of individuals with a high risk of complications, and indicating that treatment should not wait for laboratory confirmation of influenza [14]. At the same time, those recommendations state [14]:

"Most healthy persons who develop an illness consistent with uncomplicated influenza, or persons who appear to be recovering from influenza, do not need antiviral medications for treatment or prophylaxis."

This has, in effect, discouraged antiviral treatment for many individuals. This is a lost opportunity to reduce severe morbidity among "low-risk" individuals, who make up a sizeable percentage of the severe cases (hospitalizations and fatalities), though exact percentages vary between 15%-50% in different studies [15][8][10][16][17][18]. We are not aware of data assessing this lost opportunity so far, save for some anecdotal evidence [19].

Current situation in the US and an argument for policy change: CDC data up to week 41 (ending October 17) suggests a rise in all indicators related to the epidemic's progression in the US, including hospitalizations and confirmed fatalities [20]. Pneumonia and influenza mortality rates in the 122 city reporting system have been above the epidemic threshold for 3 consecutive weeks [20]. While not all of those deaths are necessarily due to H1N1, the percentage of influenza positive tests among the ILI patients keeps rising and stands at 37.5% during week 41 [20]. Pediatric mortality from H1N1 already exceeds annual counts from previous years.

In the current H1N1 influenza pandemic, antiviral drugs are actively prescribed to symptomatic individuals in some countries [21][9]. Under the circumstances of elevated mortality and hospitalization rates in the US, with a high proportion of ILI patients actually having H1N1, we think it is worthwhile to consider a revision to the current antiviral usage recommendations that will encourage physicians to prescribe antivirals at their discretion to individuals with moderate to severe symptoms who show up for treatment.

<http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros> 15/01/2010

Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribi... Page 3 sur 5

The cons of antiviral usage: Having so far discussed the pros of antiviral usage, we shall now list some of its potential cons.

Antiviral resistance: Oseltamivir resistance levels in H1N1 strains in the US are currently low, standing at 0.5% during week 41 [20]; those levels have not increased in recent weeks. Resistance levels are even lower (0.17%) in the UK [22], where more extensive antiviral usage takes place, with a higher proportion of the infected individuals being treated with antiviral drugs. Given the fact that sizeable antiviral resistance has not emerged so far in the UK with higher treatment levels than in the US, we think it is unlikely that if the US treatment levels increase to match the UK ones, significant levels of resistance will emerge in the upcoming weeks before large quantities of vaccine become available. Moreover, prior mathematical modeling studies [23][24] have shown that if the epidemic is already large (as it is now) at the time that large-scale antiviral treatment begins, then resistant strains will be unlikely to ascend to high frequency in the population before the epidemic is over, even in the absence of vaccination.

Stockpile depletion: It seems likely that a small percentage of infected persons have sufficiently serious symptoms to seek care. An estimate from New Zealand [25] is that only one out of 18 did, although survey data in the same population suggested that the proportion seeking care was closer to 25% (MG Baker, personal communication). US data suggest a similar range of uncertainty, with self-reports of 42-58% of persons with ILI seeking care [26], but comparisons of ILI to physician visits suggest much lower numbers [27][28]. In Chile, 650,000 antiviral courses were dispensed in a population of 17 million, representing coverage of 3.8% of the population. Such demand can be readily met with the US stockpile, unless demand levels increase sharply.

Excessive demands on health care provision: This phenomenon may be exacerbated by availability of more antivirals and cannot be fully predicted. We note, however, that more pro-active antiviral distribution policies did not overwhelm healthcare systems neither in Chile nor in the UK.

Adverse effects of antiviral treatment: Some adverse effects to antiviral treatment exist [29] and should be discussed between doctors and patients. Those effects should be weighed against alleviation of symptoms and decreasing the risk of deterioration into a severe condition.

Cost: The cost of more extensive use of antivirals would fall to a number of parties, including federal and state governments (who would incur costs in replenishing stockpiles drawn down for treatment), and individuals and insurance carriers, who would pay for privately obtained courses. These costs should be weighed against the potential health benefits, described above, and economic benefits of reduced symptom duration, obtained from more aggressive treatment.

Funding Information: Research is supported by the Center of Excellence award from MIDAS.

Competing interests: ML discloses consulting fees from the Avian/Pandemic Flu Registry (Outcome Sciences), funded in part by Roche. EG declares no competing interests.

Acknowledgement: We thank Leon Danon and Martin Lajous for help in preparation of this manuscript.

Références

1. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P, IMPACT Study Group: Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51(1):123-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493796>
2. Burch J, Corbett M, Stock C, Nicholson K, Elliott AJ, Duffy S, Westwood M, Palmer S,

<http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros> 15/01/2010

Antiviral usage for H1N1 treatment: pros, cons and an argument for broader prescribi... Page 4 sur 5

Stewart L: Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009 Aug 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19665930

3. [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(09\)70199-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(09)70199-9/abstract)
4. McClellan K, Perry CM, Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs*. 2001;61(2):263-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11270942>
5. Goldstein E, Cowling B, O'Hagan J, Danon L, Fang V, Hagi A, Miller JC, Reshef D, Robins J, Biedrzycki P, Lipsitch M, Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households, Milwaukee, 2009. Submitted.
6. Halloran EM, Hayden FG, Yang Y, Longini IM, Monto AS: Antiviral Effects on Influenza Viral Transmission and Pathogenicity: Observations from Household-based Trials. *Amer J Epidemiol*. 2007 165(2):212-221 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088311>
7. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DKM, Cheng CKY, Uyeck TM, Houck PM, Peiris JSM, Leung GM: Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding, and household transmission of influenza virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2009 (in press). <http://www.themacraegroup.com/2009-symposia/xi-international-symposium-on-respiratory-viral-infections/poster-abstracts/effects-of-oseltamivir-treatment-on-duration-of-symptoms-and-viral-shedding-and-household-transmission-of-influenza-virus>
8. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F: Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14):1667-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885681>
9. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009 Oct 8. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0906695>
10. Ministerio de Salud, Chile. Influenza pandémica (H1N1) 2009. FECHA: 19/08/09 <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/7233b3bd763811db01e040010110115af.pdf>
11. Ministerio de Salud, Chile. Influenza pandémica (H1N1) 2009. REPORTE 21 DE OCTUBRE DE <http://www.redsalud.gov.cl/minisalud/reporte22octubre.pdf>
12. Ministerio de Salud de la Nación, Republica Argentina. Influenza pandémica (H1N1) 2009. <http://www.iom.edu/-/media/Files/Activity%20Files/PublicHealth/Microbiol/Threats/H1N1%20Pandemic%20EPI%20Lez%20WEB.aspx>
13. Ministerio de Salud de la Nación, Republica Argentina. Influenza pandémica (H1N1) 2009. http://www.msal.gov.ar/archivos/informe_SE_30_ARE_CON%5B%5D.pdf
14. Goldstein E, Miller JC, O'Hagan J, Lipsitch M: Predisposing of Antivirals to High-Risk Individuals in an Influenza Pandemic. *PLOS Currents Influenza*. Submitted. <http://knol.google.com/k/edward-goldstein/predisposing-of-antivirals-to-high-risk-individuals>
15. CDC. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
16. CNN. Oct. 13, 2009 Study: Underlying conditions playing less of role in H1N1 http://www.cnn.com/2009/HEALTH/10/13/h1n1_presetting_conditions/index.html
17. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from severe-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009 Aug 13;361(7):680-9. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0904252>
18. Relio J, Rodriguez A, Ibanez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009 Sep 11;13(5):R148.

<http://knol.google.com/k/edward-goldstein/antiviral-usage-for-h1n1-treatment-pros> 15/01/2010

18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747383>
H1N1 leading to increased flu rates, more pediatric deaths.
<http://www.rwjf.org/publichealth/digest.jsp?id=23828>
19. CBS News. Emotional Plea from H1N1 Victim's Parents. Sep. 30, 2009
<http://www.cbsnews.com/stories/2009/09/30/eatlyshow/health/main5352499.shtml>
20. CDC. A weekly influenza surveillance report prepared by the influenza division
<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
21. Health Protection Agency (UK). 26 October, 2009. Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza like illness.
http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1243581475043
22. Weekly pandemic flu media update. Health Protection Agency. 22 October 2009
http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1254510639308
23. Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR (2007) Antiviral Resistance and the Control of Pandemic Influenza. PLoS Med 4(1): e15.
<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0040015>
24. Wu JT, Leung GM, Lipsitch M, Cooper BS, Riley S (2009) Hedging against Antiviral Resistance during the Next Influenza Pandemic Using Small Stockpiles of an Alternative Chemotherapy. PLoS Med 6(5): e1000085.
<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1000085>
25. Baker MG, Wilson N, Huang QS, Paine S, Lopez L, Bandaranayake D, Tobias M, Mason K, Mackereth GF, Jacobs M, Thornley C, Roberts S, McArthur C. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. Euro Surveill. 2009;14(34):pii=19319.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19319>
26. Reed C, Angulo FJ, Swerdlow DL, Lipsitch M, Meltzer MI, Jernigan D, et al. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April–July 2009. Emerg Infect Dis [serial on the Internet] 2009 Dec
<http://www.cdc.gov/EID/content/15/12/pdfs/09-1413.pdf>
27. Presanis AM, Lipsitch M: The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April – July 2009
<http://knol.google.com/k/anne-m-presanis/the-severity-of-pandemic-h1n1-influenza/agr0htar1u6r/16#>
28. Metzger KB, Hajat A, Crawford M, Mostashari F (2004) How many illnesses does one emergency department visit represent? Using a population-based telephone survey to estimate the syndromic multiplier. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53 Suppl: 106-111
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714638>
29. CDC. Antiviral Agents for Seasonal Influenza: Side Effects and Adverse reactions.
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/side-effects.htm>

Ce knol fait partie de la collection PLoS Currents: Influenza
« Précédent (Rapid Development of an Efficacious ...
(Targeted vs. systematic early anti... Suivant »

Commentaires

Les commentaires sont modérés et ne seront visibles qu'une fois qu'ils auront été approuvés par l'un des auteurs de ce knol.

Se connecter pour rédiger un commentaire