

# Pandémie d'Influenza A(H1N1)v 2009 – nous sommes armés

Matthias Hoffmann, Matthias Schlegel, Pietro Vernazza

Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene, Departement Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen

## Quintessence

- La pandémie à virus A(H1N1)v 2009 est due à un virus d'un nouveau type génétique contre lequel la population jeune surtout n'a aucune protection immunitaire préalable.
- En raison de cette absence d'immunité, il faut s'attendre à un nombre accru de grippés au cours de ces prochaines semaines et prochains mois, qui vont surcharger le système de santé ambulatoire. Seront surtout concernées les personnes jeunes en âge de travailler.
- La symptomatologie de la grippe A(H1N1)v est généralement discrète; mais les graves maladies à évolution fatale, avec pneumonie virale, se voient également chez des personnes jeunes par ailleurs en parfaite santé.
- Les patients ayant des facteurs de risque de grave évolution doivent être traités le plus rapidement possible. Même les personnes gravement malades avec fièvre/toux sans facteurs de risque peuvent profiter d'un traitement précoce <12 h.
- De simples mesures d'hygiène telles que lavage régulier des mains et isolement à domicile en cas de maladie peuvent diminuer la transmission et retarder la dissémination de la pandémie.

## Introduction

Fin avril 2009, les US Centers for Disease Control (CDC) ont confirmé pour la première fois la découverte d'un nouveau virus humain de l'Influenza A(H1N1) pandémique, ou A(H1N1)variant(v) 2009, qui jamais auparavant n'avait circulé chez l'être humain [1]. Ce virus A(H1N1)v rassemble des caractéristiques pouvant être typiquement observées sur les virus Influenza des précédentes pandémies du XX<sup>e</sup> siècle [2]:

- passage de la barrière interespèces,
- transmission d'homme à homme,
- incidence élevée de cas chez les jeunes en bonne santé,
- dissémination globale indépendamment de la saisonnalité normalement observée pour les virus Influenza.

Partant de l'Amérique du Nord, le virus A(H1N1)v s'est disséminé dans le monde entier en trois mois seulement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donc déclaré le stade 6 de pandémie, le plus élevé, le 11 juin 2009 [3]. Il s'agit de la première pandémie dans l'histoire de l'humanité pouvant être suivie et scientifiquement documentée «online».



Matthias Hoffmann

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

## Influenza A(H1N1)v: une menace?

Les médias ont suggéré ces dernières semaines que l'Influenza A(H1N1)v 2009 pandémique était un virus In-

fluenza «normal». Est-ce bien le cas? En fait, il manque au virus A(H1N1)v des facteurs de virulence ayant chaque fois pu être démontrés dans les souches d'Influenza des précédentes pandémies [4, 5]. De plus, sa capacité de réplication est (encore) adaptée aux températures plus élevées régnant dans le tractus respiratoire aviaire. Mais comme le montre la dissémination rapide de cette pandémie, le virus A(H1N1)v peut se transmettre très facilement d'homme à homme et provoquer de graves évolutions de la maladie chez des jeunes patients. Dans le modèle animal, la charge virale A(H1N1)v est plus élevée que celle d'un virus Influenza saisonnier. Les animaux infectés par l'A(H1N1)v présentent en outre une morbidité plus élevée et une évolution plus grave avec lésions pulmonaires marquées [6–8].

La clinique et l'épidémiologie de l'infection sont déterminées par des facteurs viraux et par le status immunologique de l'hôte, ou par l'immunité de la population. Le virus A(H1N1)v porte surtout des gènes d'origine porcine et aviaire [9, 10]. Il n'y a donc aucune immunité préexistante dans la population. Mais il s'est en fait avéré que les personnes âgées sont moins souvent touchées par l'Influenza A(H1N1)v. Elles montrent *in vitro* des titres d'anticorps à réaction croisée contre le virus A(H1N1)v, ce qui devrait leur conférer une certaine immunité [6, 11]. La même observation avait déjà été faite

**L'absence d'immunité cache le véritable potentiel pandémique de l'Influenza A(H1N1)v**

dans la pandémie A(H3N2) de 1968–70. Les personnes âgées (>77 ans) avaient une protection partielle par anticorps anti-H3 [2].

L'absence d'immunité cache le véritable potentiel pandémique de l'Influenza A(H1N1)v. La population jeune surtout est réceptive à une infection A(H1N1)v. Il faut donc s'attendre à un grand nombre de cas et du même fait à une mortalité proportionnellement accrue, de même qu'à un absentéisme accru en raison de la morbidité [3, 12].

## Tableau clinique de la pandémie d'Influenza A(H1N1)v 2009

La plupart des personnes infectées par le virus A(H1N1)v ont une évolution sans complication avec une Influenza-Like Illness (ILI). Les expériences faites aux Etats-Unis et dans l'UE montrent que ce sont surtout des personnes jeunes (<24 et <30 ans) qui ont une Influenza A(H1N1)v et que les petits enfants doivent être souvent hospitalisés (fig. 1) [13–15]. La létalité de cette maladie aug-

mente par contre fortement avec l'âge (fig. 1), vu que les facteurs de risque d'une grave évolution de cette maladie augmentent eux aussi avec l'âge [13, 16]. 50–80% des patients ayant dû être hospitalisés souffraient de maladies chroniques – surtout des voies respiratoires – ou

étaient immunosupprimés (tab. 1) (12, 13, 16–18). Mais l'Influenza A(H1N1)v peut également provoquer des complications et des décès chez des personnes par ailleurs en bonne santé [16]. 12% des décès dus à l'A(H1N1)v aux Etats-Unis ne présentaient aucune pathologie sous-jacente [17]. Il faut particulièrement relever un risque accru pour les femmes enceintes [19].

Les symptômes cliniques de l'Influenza A(H1N1)v ne sont pas spécifiques et sont pratiquement semblables à ceux d'une grippe saisonnière (tab. 2) [1, 13, 16, 17, 20, communication personnelle de l'OFSP]. Les évolutions graves sont généralement des pneumonies virales, qui sont quant à elles également responsables de la plus grande partie des décès [16]. Elles sont rapides et s'accompagnent de *signes de danger* cliniques avec grave implication des voies respiratoires et tempête de cytokines [17, 21]. Un diagnostic précoce, surtout en présence de facteurs de risque, a une importance capitale, mais est rendu difficile par la symptomatologie aspécifique. Les patients oligosymptomatiques présentent souvent une évolution discrète. Les évolutions graves ont typiquement les symptômes grippaux classiques, avec fièvre et toux, et souvent des infiltrats pulmonaires [1, 16–18]. Dans les premières séries de cas publiées, les personnes ayant dû être hospitalisées avaient toutes de la fièvre et une toux [1, 23]. La spécificité de cette association de symptômes est de 84% dans les cas d'A(H1N1)v confirmés à Saint-Gall jusqu'ici, elle est plus importante que celle des symptômes pris un par un. Ces paramètres simples à obtenir à l'anamnèse permettent rapidement d'identifier les patients à risque de grave évolution et de savoir s'ils doivent éventuellement être hospitalisés.

### Evolution de la pandémie: let's shape our pandemic!

Il est très difficile de prévoir quand et en combien de temps la pandémie va se développer en Suisse. Les voyages de masse en ont influencé la dissémination de manière décisive. Le virus A(H1N1)v se dissémine maintenant en Suisse sans relâche et provoquera probable-

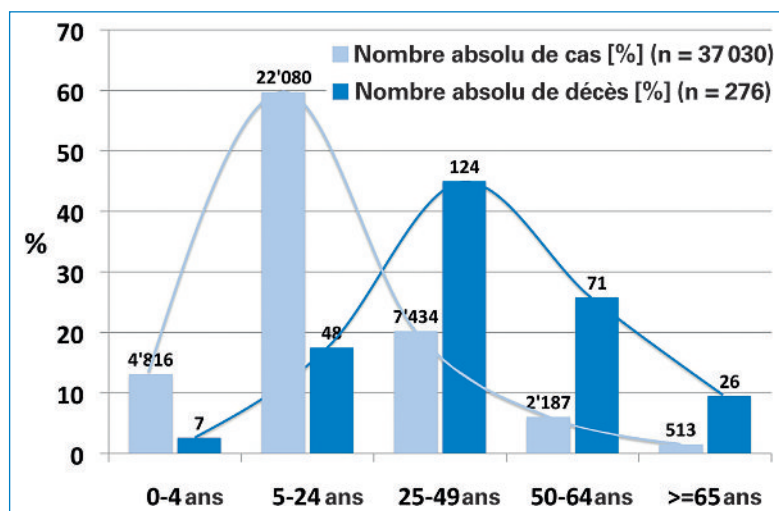


Figure 1

Nombres absolus et pourcentages des cas d'A(H1N1)v (bleu clair) et des décès par A(H1N1)v (bleu foncé) aux Etats-Unis [13]. Les courbes correspondantes montrent la tendance à une incidence accrue d'infections pour les personnes de moins de 24 ans et une mortalité surproportionnellement augmentée pour les plus de 24 ans.

Tableau 1. Personnes ayant un risque accru de morbidité et mortalité dues à l'A(H1N1)v.

Personnes souffrant de maladies chroniques:	
–	pathologies chroniques des voies respiratoires, dont surtout asthme
–	maladies cardiovasculaires chroniques (sauf hypertension artérielle systolique isolée)
–	diabète
–	insuffisance rénale chronique
–	hépatopathie chronique
–	immunosuppression congénitale ou acquise
–	pathologies neurologiques ou neuromusculaires chroniques
–	obésité morbide
Grossesse	
Enfants <2 ans	
Personnes >65 ans	

Tableau 2. Symptômes cliniques de la pandémie d'Influenza A(H1N1)v 2009.

	Cas confirmés aux Etats-Unis (%) [1]	Cas confirmés et hospitalisés aux Etats-Unis (%) [13]	Cas confirmés UE/EFTA (22 Etats, 17.6.2009) (%)	Cas confirmés en Suisse (8.7.2009) (%)
	n = 642	n = 268	n = 879	n = 109
Fièvre	94	93	74	84
Toux (sèche)	92	83	53	71
Toux (productive)			18	
Dysphagie	66	31	40	32
Rhinite		36	34	36
Dyspnée		54		
Céphalées		31	41	
Myalgies			38	47
Arthralgies		36	22	
Vomissement	25	29	10	
Diarrhée	25	24	11	5

ment une première vague avant même qu'un vaccin ne soit disponible à grande échelle [3, 12]. Nous prévoyons pour ces prochaines semaines (août/septembre) une augmentation des cas après les retours de vacances. Ensuite de quoi l'activité de la pandémie va probablement quelque peu s'atténuer. Une nouvelle augmentation exponentielle, telle qu'elle a été observée en Grande-Bretagne, ne saurait être exclue et pourrait provoquer une première importante vague pandémique à la fin de l'été 2009. Une deuxième vague est à prévoir pour l'hiver 2009/10. Son importance sera influencée dans une très large mesure par la vaccination anti-A(H1N1)v alors disponible et par son acceptation par la population. En fonction du début de la vague de grippe saisonnière également prévisible et de la couverture vaccinale de la population, les souches de virus Influenza saisonnières et pandémiques seront présentes en même temps.

La dissémination de toute épidémie ou pandémie est fonction de la reproduction basale ( $R_0$ ).  $R_0$  dit combien de personnes une personne infectée contamine en moyenne. Ce chiffre est un produit du niveau et de la durée de l'infectiosité par le nombre de contacts. Ces composantes peuvent être influencées isolées et combinées. En abaissant la  $R_0$ , toute infection ne peut être prévenue, il est vrai, mais cela ralentira l'évolution de la pandémie. La courbe de pandémie sera ainsi plus plate, ce qui économisera les ressources de la santé publique. En plus de cela, nous gagnerons du temps pour développer et distribuer un vaccin efficace.

### Mesures visant l'abaissement de la reproduction

**Infectiosité et durée de l'infection:** la principale transmission de la grippe se fait par gouttelettes et contact direct. De simples mesures d'hygiène personnelle et de comportement influencent déjà l'infectiosité dans une très grande mesure. Lavage régulier des mains, hygiène de la toux et usage de mouchoirs en papier jetables diminuent la probabilité de transmission et sont les mesures les plus efficaces – compte tenu de leur coût. La diminution des contacts physiques – par ex. poignées de mains – et le port de masques préviennent en plus la transmission par les malades [24]. Un traitement antiviral efficace diminue remarquablement la durée d'excrétion des virus. Si ce traitement est mis en route très tôt, l'effet sur la durée et l'importance de l'excrétion des virus est particulièrement important [24, 25].

**Contacts:** du fait que les transmissions se font déjà quelque 24 heures avant la maladie, l'isolement d'un malade n'a qu'une efficacité minime [24, 26]. Mais les mesures dites de *distanciation sociale* sont d'autant plus efficaces [24]. Elles diminuent les opportunités de transmission et peuvent ralentir de manière décisive la dissémination locale d'une pandémie, théoriquement du moins.

Les mesures de *distanciation sociale* telles que fermetures de classes, de commerces, etc. ou l'annulation de concerts ou de grandes manifestations ont cependant des conséquences économiques massives ou perturbent le bon fonctionnement d'importantes infrastructures. Elles sont donc généralement peu praticables. La cam-

pagne d'hygiène de la Confédération à large échelle et bien communiquée vise exactement à optimiser les mesures de prévention peut-être les plus efficaces: l'hygiène générale de la personne et des mesures individuelles de *distanciation sociale* en cas de maladie.

### Traitement: pour qui et quand?

Le virus A(H1N1)v est résistant à l'amantadine. Il ne reste comme option thérapeutique que la classe des inhibiteurs de la neuraminidase (IN) [4]. Le problème du traitement par IN est son efficacité réduite, voire absente s'il est mis en route après 36 heures [25]. Mais l'abrègement de la maladie par un traitement précoce est impressionnant. Aoki et al. ont pu montrer qu'un traitement très précoce, dans les 12 heures suivant le début des symptômes, peut abrèger de plus de 3 jours la durée de maladie [27].

Le traitement par oseltamivir est indiqué chez les patients ayant un facteur de risque de complication de l'évolution, et qui en remplissent la définition. Il doit être mis en route dans les plus brefs délais et une symptomatologie grave (*signe de danger*) est une indication à ce traitement en urgence [28].

Le bénéfice d'un traitement de personnes sans facteur de risque ne peut encore être évalué. En attendant de plus amples ex-

périences nous recommandons un traitement dans les 12 heures suivant l'ascension thermique à  $>38^\circ\text{C}$ , même chez les patients sans facteurs de risque mais ayant une clinique très marquée (y c. toux). Nous attendons de cette limitation à la grave manifestation clinique une sélection des patients ayant probablement une sécrétion très élevée de cytokines et une répllication virale très importante dans leur épithélium respiratoire, comme facteurs de risque d'évolution avec complications.

La supériorité très nette du traitement précoce a en outre fait que les hôpitaux du canton de Saint-Gall distribuent à leurs collaborateurs une «dose initiale» d'oseltamivir (1 cp à 75 mg). Ils sont tenus de prendre ce comprimé dès que leur fièvre est  $\geq 38^\circ\text{C}$  et qu'ils toussent et de contacter le médecin du personnel dans les 12 heures qui suivent. En plus de la prévention de graves maladies, cela pourrait également réduire l'absentéisme en phase de pandémie. Les employés ont bien accepté cette mesure. Nous verrons bien si cette stratégie atteint son but. A ce propos, il faut surveiller dans le monde entier l'apparition et l'éventuelle dissémination de résistances de l'A(H1N1)v à l'oseltamivir [29]. Le risque de telles résistances est accru par un sous-dosage du médicament, surtout à titre prophylactique [30]. Toute prophylaxie pré- et postexpositionnelle devrait donc être abandonnée. Les patients traités par oseltamivir doivent être tenus de prendre leur médicament sans interruption pour prévenir les résistances. Ils doivent en outre respecter les mesures générales d'hygiène même après disparition de leurs symptômes, dans le but de limiter la transmission d'éventuelles résistances.

### Vaccin

Un vaccin anti-A(H1N1)v est en phase de développement, et les premiers résultats cliniques sont attendus

Le traitement par oseltamivir est indiqué chez les patients ayant un facteur de risque de complication de l'évolution

pour le début de l'automne [3]. Contrairement au vaccin antigrippe saisonnière, administré comme «rappel» en cas d'immunité partielle déjà présente, le vaccin anti-A(H1N1)v devra probablement être injecté à deux reprises en raison de l'absence d'immunité préalable (immunisation de base et vaccin de rappel). Dans la situation actuelle de pandémie, un vaccin est indiqué pour la population dans son ensemble, mais il s'agit d'exploiter les ressources de manière aussi consciencieuse que ciblée [16]. La mise à disposition en temps utile d'un vaccin anti-A(H1N1)v aura une influence déterminante sur l'évolution de la pandémie pendant les six mois d'hiver.

### Quels seront nos défis pour les prochaines semaines?

La pandémie A(H1N1)v est là (ce n'est pas une plaisanterie!). Il est difficile de prévoir en détail quelle sera la situation dans les mois à venir. Il est prévu que le virus A(H1N1)v provoquera une première vague avant qu'un

vaccin ne soit disponible, et qu'une nouvelle suivra pendant l'hiver. L'OFSP prévoit quelque 2 millions de cas (communication personnelle de B. Schlatter), en majorité probablement des maladies modérées, autolimitées, uniquement subfébriles chez des personnes jeunes. Les comparaisons avec les Etats-Unis et la Grande-Bretagne permettent de dire qu'en Suisse les structures ambulatoires surtout seront surchargées par la pandémie A(H1N1)v, de même que les services de pédiatrie. La plupart de ces maladies évoluent discrètement

même sans traitement. Les personnes de plus de 25 ans – surtout dans la population active – mais aussi les enfants de moins de 2 ans ont un risque accru de grave évolution, indépendamment de tout facteur de risque.

La pandémie devrait avoir les plus grandes répercussions sur l'économie cet hiver, et il faut prévoir ponctuellement un important absentéisme. Les entreprises

fournissant des prestations critiques de production ou de logistique doivent prendre les mesures qui s'imposent.

Les simples mesures d'hygiène telles que lavage régulier des mains, hygiène de la toux et des éternuements, de même que l'information aux malades d'éviter tout contact, peuvent avoir une influence déterminante sur l'évolution de cette pandémie, en ralentir la dissémination et soulager ainsi le système de la santé publique.

Les personnes à risque doivent pouvoir prendre l'oseltamivir le plus tôt possible. L'information de la population à ce sujet est un défi actuel. La distribution d'emballages starters à des groupes et secteurs spéciaux doit être évaluée.

Il sera important de vacciner contre l'A(H1N1)v les personnes à risque accru de grave évolution de manière ciblée, dès que le vaccin sera disponible. Une surveillance intensive de la situation épidémiologique est indispensable, de manière à pouvoir réagir rapidement à toute modification de la virulence ou de la résistance du virus A(H1N1)v.

### Remerciements

Nous remercions le Dr Tobias Eckert, OFSP, Division Maladies transmissibles, Section Préparation contre les pandémies, qui a bien voulu lire cet article et nous transmettre les données actuelles européennes et suisses sur la clinique de l'Influenza A(H1N1)v. Nous remercions également toute l'équipe d'infectiologie/hygiène hospitalière de l'Hôpital cantonal de Saint-Gall pour son engagement sans faille et pour les précieuses discussions ayant permis la rédaction de ce manuscrit.

### Correspondance:

Dr Matthias Hoffmann  
 Fachbereich Infektiologie/Spitalhygiene  
 Departement Innere Medizin  
 Kantonsspital  
 CH-9007 St.Gallen  
[matthias.hoffmann@kssg.ch](mailto:matthias.hoffmann@kssg.ch)

Les simples mesures d'hygiène telles que lavage régulier des mains, hygiène de la toux et des éternuements, de même que l'information aux malades d'éviter tout contact, peuvent avoir une influence déterminante sur l'évolution de cette pandémie

### Références recommandées

- Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The Signature Feature of Influenza Pandemics – Implications for Policy. *N Engl J Med.* 2009; 360:2595-8.
- Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus. *N Engl J Med.* 2009;361:225-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza A(H1N1) 2009 Pandemic. ECDC Interim Risk Assessment 20 July 2009.

[http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/090720\\_Influenza\\_A\(H1N1\)\\_Risk\\_Assessment.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(H1N1)_Risk_Assessment.pdf)

Pour plus d'informations: <http://Pandemie.infekt.ch>

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

# **Pandemische Influenza A(H1N1)v 2009-wir sind gewappnet / Pandémie d'Influenza A(H1N1)v 2009 – nous sommes armés**

## **Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)**

1. Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med.* 2009;360:2605-15.
2. Miller MA, Viboud C, Balinska M, Simonsen L. The Signature Feature of Influenza Pandemics – Implications for Policy. *N Engl J Med.* 2009;360:2595-8.
3. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Grippe A(H1N1) Fachinformation – Angepasste Strategie der öffentlichen Gesundheit für Sommer 2009. *BAG Bulletin* 2009;29:1-3.
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and Genetic Characterisation of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science* 2009;325:197-201.
5. Wang TT, Palese P. Unraveling the Mystery of Swine Influenza Virus. *Cell* 2009;137:983-5.
6. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, et al. In Vitro and In Vivo Characterisation of New Swine-Origin H1N1 Influenza Viruses. *Nature* 2009; epub 13.07.2009, doi:10.1038/nature08260.
7. Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, et al. Transmission and Pathogenesis of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses in Ferrets and Mice. *Science* 2009;325:484-7.
8. Munster VJ, de Wit E, van den Brand JAM, Herfst S, Schrauwen EJA, Bestebroer TM, et al. Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses in Ferrets. *Science* 2009;325:481-3.
9. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and Evolutionary Genomics of the 2009 Swine-Origin H1N1 Influenza A Epidemic. *Nature* 2009;459:1122-6.
10. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The Persistent Legacy of the 1918 Influenza Virus. *N Engl J Med.* 2009;361:225-9.
11. Katz J, Hancock K, Veguilla V, Zhong W, Lu XH, Sun H, et al. Serum Cross-Reactive Antibody Response to a Novel Influenza A (H1N1) Virus after Vaccination with Seasonal Influenza Vaccine. *MMWR* 2009;58:521-4.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza A(H1N1) 2009 Pandemic. ECDC Interim Risk Assessment 20 July 2009. [http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/090720\\_Influenza\\_A\(HINI\)\\_Risk\\_Assessment.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090720_Influenza_A(HINI)_Risk_Assessment.pdf) (eingesehen 2.8.2009).
13. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Novel H1N1 Flu: Facts and Figures. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm> (eingesehen 2.8.2009).
14. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Pandemic /H1N1) 2009: Analysis of Individual Case Reports in EU and EEA Countries. ECDC Surveillance Report, 24 July 2009. [http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/090724\\_Influenza\\_AH1N1\\_Analysis\\_of\\_individual\\_data\\_EU\\_EEA-EFTA.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090724_Influenza_AH1N1_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf) (eingesehen 2.8.2009).
15. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpulche-Aranda C, Hernandez M, et al. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; epub 19.6.2009, doi:10.1056/NEJMoa0904023.

16. Briand S. Epidemiology and Illness Severity of Pandemic (H1N1) 09 Virus. World Health Organisation (WHO), 7 July 2009.  
[http://www.who.int/immunization/sage/1.Briand\\_epi\\_7th\\_July\\_2009\\_\(rev\\_6July\\_09\).pdf](http://www.who.int/immunization/sage/1.Briand_epi_7th_July_2009_(rev_6July_09).pdf) (eingesehen 2.8.2009).
17. Uyeki T. Clinical Issues, Pandemic Influenza A(H1N1) Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), undated.  
[http://www.insp.mx/encuentroh1n1/ponencias/uyeki\\_tomtb.pdf](http://www.insp.mx/encuentroh1n1/ponencias/uyeki_tomtb.pdf) (eingesehen 2.8.2009).
18. Louie J, Winter K, Harriman K, Vugia D, Glaser C, Matyas B, et al. Hospitalized Patients with Novel Influenza A(H1N1) Virus Infection – California, April – May, 2009. *MMWR* 2009;58:536-41.
19. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS et al. H1N1 2009 Influenza Virus Infection During Pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; doi:10.1016/S0140-6736(09)61304-0.
20. European Centres for Disease Control (ECDC) Working Group on Influenza A(H1N1)v. Preliminary Analysis of Influenza A(H1N1)v: Individual and Aggregated Case Reports from EU and EFTA Countries. *Euro Surveill* 2009;14:pii=19238.
21. World Health Organisation (WHO). Pandemic Influenza in Pregnant Women, Pandemic (H1N1) 2009 Briefing Note 5. 31. July 2009.  
[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_pregnancy\\_20090731/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/en/index.html) (eingesehen 2.8.2009).
22. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in Immunosuppressed Populations : a Review of Infection Frequency, Morbidity, Mortality, and Vaccine Responses. *Lancet Infect Dis* 2009;9:493-504.
23. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, de Leon PS, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl. J Med.* 2009; epub 19.06.2009, doi:10.1056/NEJMoa0904252.
24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guide to Public Health Measures to Reduce the Impact of Influenza Pandemics in Europe – ,the ECDC Menue’. ECDC Technical Report; June 2009.  
[http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/0906\\_TER\\_Public\\_Health\\_Measures\\_for\\_Influenza\\_Pandemics.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/0906_TER_Public_Health_Measures_for_Influenza_Pandemics.pdf) (eingesehen 2.8.2009).
25. Moscana A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *N Engl J Med.* 2005;353:1363-73.
26. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation Periods of Acute Respiratory Viral Infections: a Systematic Review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:291-300.
27. Aoki FY, Macleod MD, Paggiar P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:123-9.
28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public Health Use of Influenza Antivirals During Influenza Pandemic. ECDC Interim Guidance; June 2009.  
[http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0907\\_GUI\\_Public\\_Health\\_use\\_of\\_Influenza\\_Antivirals\\_during\\_Influenza\\_Pandemic.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Publications/0907_GUI_Public_Health_use_of_Influenza_Antivirals_during_Influenza_Pandemic.pdf) (eingesehen 2.8.2009).
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). First Isolation of a Secondary Oseltamivir-Resistant A(H1N1)v Strain in Denmark. ECDC Threat Assessment;01 July 2009.  
[http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health\\_topics/0907\\_Influenza\\_AH1N1v\\_Resistance\\_TA\\_Oseltamivir.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/0907_Influenza_AH1N1v_Resistance_TA_Oseltamivir.pdf) (eingesehen 2.8.2009).

30. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu®) and its Potential for Use in the Event of an Influenza Pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(suppl.1):i5–21.