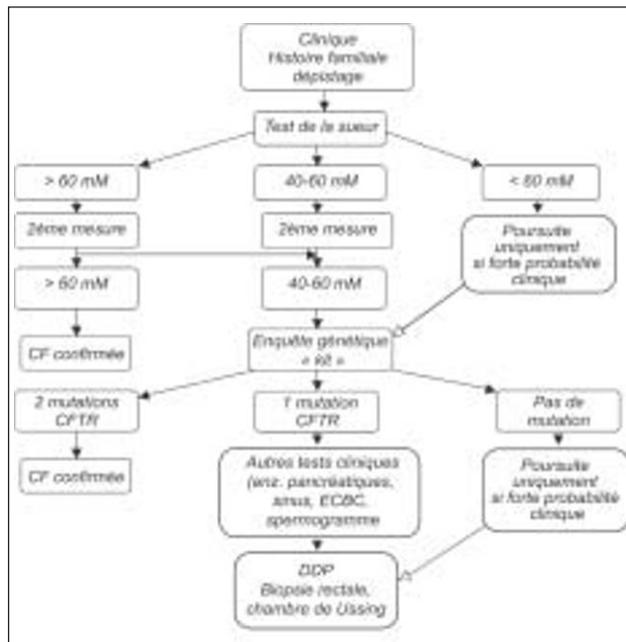




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



**Fig. 2.** Algorithme décisionnel en cas de suspicion de mucoviscidose. (D'après Ratjen F *et coll.*, *Lancet* 2003).

## Références

- 1 Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D : Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004 ; 125 : 1 S-39S.
- 2 Ratjen F, Döring G : Cystic fibrosis. *Lancet* 2003 ; 361 : 681-9.

\*\*\*\*\*

## Dans les exacerbations de mucoviscidose, l'administration de tobramycine en une perfusion par jour ne paraît pas plus toxique pour le rein ni moins efficace qu'en 3 perfusions par jour

Smyth A, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, Knox A, for the TOPIC study group. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 573-8.

### Introduction

Les aminosides (en particulier la tobramycine) sont très fréquemment administrées au cours des exacerbations de

mucoviscidose, en association avec des bêta-lactamines à activité anti-pyocyanique. En raison des modifications pharmacodynamiques liées à la pathologie, les posologies administrées sont élevées. Il n'y a que peu de données sur l'incidence de l'insuffisance rénale au cours de la mucoviscidose, cependant, cette complication semble rare en comparaison avec les 10 à 20 % de toxicité liée aux aminosides dans la population générale.

### Méthodes et résultats

219 patients âgés de 5 à 50 ans ont été inclus dans une étude anglo-saxonne, multicentrique, randomisée, en double aveugle. L'objectif principal était de comparer l'équivalence thérapeutique de une versus trois administrations par jour de tobramycine intraveineuse à la posologie de 10mg/kg/j dans 100 ml de NaCl isotonique pendant 14 jours. L'aérosolthérapie était arrêtée pendant la cure. L'étude pharmacocinétique (résiduel et pic) était réalisée au deuxième jour de traitement. Le critère principal d'évaluation était la valeur du VEMS en pourcentage de la valeur normale. D'autres paramètres ont été étudiés : pourcentage de variation du VEMS par rapport aux valeurs de base, créatinine, concentration urinaire en N-acétyl-β-D glucosaminidase (NAG), délai avec l'exacerbation suivante, audiogramme en début et fin de cure.

Le traitement en mono-dose journalière a été aussi efficace qu'en trois injections par jour. Chez l'enfant, le pourcentage de variation par rapport à la valeur de base de la créatinine sérique a baissé significativement en cas de mono-dose et a augmenté avec trois injections, mais les valeurs absolues de la créatinine sérique n'ont pas statistiquement changé. La NAG a suivi les mêmes variations mais uniquement chez l'enfant, sans différence significative chez l'adulte. Aucune modification de l'audiogramme n'a été notée. La CRP, les scores cliniques baissaient en fin de cure, sans différence selon les modalités thérapeutiques et quelque soit l'âge du patient. Il n'y avait pas de différence significative en terme de rechute et de recours à une nouvelle cure antibiotique.

### Commentaires

Cet article confirme les résultats d'une première étude réalisée exclusivement chez l'adulte [1]. A la lumière des données de la littérature [2], plusieurs faiblesses méthodologiques sont tout de même à souligner : tous les patients inclus n'étaient pas colonisés chroniques à bacille pyocyanique ; la posologie de ceftazidime en association à la tobramycine n'était pas précisée ; des paramètres pharmacocinétiques habituellement modifiés au cours de la mucoviscidose, tels que le volume de distribution, la clairance de la créatinine la demi-vie, n'étaient ni mesurés, ni calculés. Des dosages de tobramycine dans l'expectoration n'ont pas été effectués, ne permettant pas d'envisager la vitesse d'élimination de la molécule. Le fait que les patients aient déjà reçu des aminosides, à quelle posologie et à quel rythme, n'était pas précisé. On s'interroge sur la pertinence du choix de

certaines marqueurs d'efficacité comme la CRP et l'espace libre sans recours à une cure d'antibiotiques ; en effet, ces paramètres sont dépendants de la sévérité de l'atteinte sous-jacente et du traitement de fond ; or ils n'étaient pas précisés. Les modifications de la créatinine, exprimées en pourcentage de variation étaient très faibles et on peut s'interroger sur leur pertinence clinique. Le dosage de la NAG, marqueur précoce d'un dysfonctionnement tubulaire proximal induit par les aminosides, est intéressant mais sa pertinence clinique au cours de la mucoviscidose n'est pas encore établie.

Cette étude contribue donc surtout à confirmer l'absence de toxicité rénale à court terme en cas d'utilisation à forte dose et en mono-prise journalière de tobramycine. Elle ne préjuge pas de l'absence de toxicité rénale ni auditive à moyen et à long terme. La surveillance des taux sériques de la molécule, de l'urée et de la créatinine pendant la cure, et de la clairance de la créatinine au moins une fois par an paraît une option raisonnable. Parallèlement, au cours d'une cure comprenant des aminosides, il paraît logique d'éviter d'autres thérapeutiques concomitantes néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, colimycine injectable, vancomycine, tobramycine inhalée...).

La demi-vie des aminosides à l'intérieur des cellules épithéliales auditives serait de plusieurs mois ; si l'intervalle entre les cures est inférieur à cette demi-vie, il y a accumulation, le système de détoxification est submergé, induisant apoptose et toxicité. Une audiométrie en hautes fréquences annuelle est recommandée par la plupart des auteurs à partir de 10 cures d'aminosides intraveineux, à fortiori en cas de traitement au long cours par tobramycine inhalée [3].

## Références

- 1 Vandebussche HL, Klepser ME : Single daily tobramycin dosing in cystic fibrosis: is it better for the patients or the bugs? *Lancet* 2005 ; 365 : 547-8.
- 2 Whitehead A, Conway SP, Etherington C, Caldwell NA, Setchfield N, Bogle S : Once-daily tobramycin in the treatment of adult patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 303-9.
- 3 Tan KH, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR : Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 15 ; 167 : 819-23.

\*\*\*\*\*

## Grippe aviaire : la menace se précise

Hien TT, De Jong M, Ferrar J.  
Avian influenza – a challenge to global health care structures.  
*N Engl J Med* 2004 ; 351 (23) : 2363-5.

### Introduction

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a montré qu'une collaboration scientifique internationale était

possible face à un virus d'un nouveau type, le SARS CoV. Elle a aussi rappelé la vulnérabilité de l'espèce humaine face aux agents viraux. Depuis quelques mois, une nouvelle menace plane, celle d'une nouvelle pandémie de grippe, qui, en termes de morts, n'aurait rien à voir avec le SARS ni même avec le tsunami.

La grippe espagnole à virus grippal H1N1 de 1918 a été responsable de plus de morts que la première guerre mondiale (entre 20 et 40 millions) ; 50 % de la population mondiale fut infectée, dont la moitié a présenté des symptômes cliniques, soit un taux d'attaque de 25 %. Le taux de mortalité a atteint 25 % dans certaines régions comme l'Alaska [1], mais a été estimé à 2,5 % en moyenne de mortalité brute. On ignore toujours son origine exacte. L'épistaxis, bien que symptôme inhabituel, était un signe fréquent d'infection. L'évolution était fulminante dans un tableau d'hémorragie alvéolaire. Une évolution fatale était plus fréquente chez les jeunes. La mortalité chez les personnes âgées était plus faible que celle des épidémies grippales habituelles dans cette tranche d'âge. A titre d'exemple, 70 % des décès féminins étaient des femmes de moins de 35 ans [2]. En 1957, l'épidémie à virus grippal H2N2 trouvait son origine en Chine et s'étendait au monde entier en 6 mois. Comme en 1917, la moitié de la population mondiale était infectée dont 25 % symptomatiques. Ce sont les très jeunes et les plus âgés qui furent les plus touchés parmi le million de décès enregistrés. En 1968, une nouvelle épidémie à virus H3N2 trouvait son origine à Hong-Kong et faisait elle aussi un million de morts. Lors de ces épidémies, en dehors de l'excès de mortalité chez les plus âgés, attribuée aux infections secondaires, ce sont encore les plus jeunes qui furent les plus touchés et qui sont morts de grippe fulminante. Une hypothèse est l'effet protecteur possible chez les anciens par immunité croisée à partir d'une immunité résiduelle ancienne, cicatrice d'infection grippale antérieure.

### Méthodes et résultats

Depuis janvier 2004, un virus aviaire H5N1 circule en Asie du Sud-Est, d'une virulence extrême et la plupart des humains n'ont pas d'immunité antérieure vis à vis de lui. Il semblerait qu'il s'agisse du même virus circulant depuis 1997 à Hong-Kong, devenu un génotype dominant, responsable d'endémies chez les poulets, mais aussi les oiseaux sauvages, désormais capable de se répliquer chez les mammifères, et récemment responsable d'infection de chats, de tigres [3] après ingestion de poulet cru et de quelques cas d'infections chez l'homme. Il a été retrouvé dans les excréta de canards domestiques sains. 46 des 69 humains touchés par le virus H5N1 sont morts (données OMS, mars 2005), soit une mortalité théorique brute de 66.6 % contre les 2.5 % estimés de la grippe espagnole. De quoi agoïsser les plus sereins !

Plusieurs arguments plaident pour une circulation ancienne et à bas bruit du virus comme l'affinité actuelle de