



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.

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 agousser les plus sereins !

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

l'hémagglutinine d'origine aviaire mais se fixant préférentiellement aux récepteurs des mammifères (porc ou homme). Toutes les conditions semblent requises pour un passage à l'homme et l'on peut même s'étonner qu'il n'ait pas encore eu lieu. Le virus réassorti serait-il non viable ? non pathogène ? Ou moins transmissible ? Des expériences de réassortiment entre la souche aviaire H5N1 et les souches humaines H3 et H1 sont en cours [4]. Jusqu'à ce jour, même si certains cas rapportés sont troublants [5], il n'y a pas de cas formellement démontré de transmission inter-humaine. Malgré l'abattage massif de millions de volailles, nombreux sont les professionnels à avoir été exposés, comme les soignants. Cependant, aucun soignant n'a été contaminé. L'épidémie touche essentiellement les enfants et les jeunes adultes sans antécédents.

En l'absence de surveillance épidémiologique et virologique étroite sur les souches circulantes dans certains des pays infectés, on ignore s'il existe ou non des infections humaines moins sévères, à bas bruit, ce qui réduirait le taux de mortalité mais confirmerait l'adaptation du virus à l'homme et l'étendue potentielle de l'épidémie. Le tableau clinique est rapidement progressif et certains symptômes sont atypiques comme un tableau d'encéphalite, de diarrhée profuse [6].

Commentaires

De l'histoire des grippestypes, on peut retenir plusieurs leçons : le tableau clinique des souches pandémiques diffère de celui des souches épidémiques. La maladie évolue plus rapidement avec un risque de pneumonie virale primaire majeur. Une immunité antérieure croisée protégerait et réduirait la sévérité des symptômes. Une co-morbidité, une grossesse, même en cas d'immunité croisée augmenterait le risque de décès. Au cours d'une même pandémie, plusieurs vagues d'attaque virale peuvent survenir, avec des caractéristiques cliniques variables. Beaucoup d'inconnues persistent mais une certitude demeure, celle de devoir se préparer à affronter une telle menace. Seules des collaborations étroites, internationales, entre cliniciens, épidémiologistes, industrie pharmaceutique, pouvoirs publics, et un soutien aux pays moins développés pourra nous aider à répondre rapidement à une épidémie, dont l'extension sera favorisée par les moyens de transports actuels. Les recherches doivent être orientées dans 5 directions : gestion des patients atteints et prévention des transmissions nosocomiales, intensification de la recherche sur l'immunogénicité vaccinale, moyens d'action pour limiter l'extension de l'épidémie, meilleure connaissance des vecteurs animaux potentiels, évaluation du risque pandémique [7]. Les réponses thérapeutiques pratiques sont limitées : abattage des volailles, vaccination des cheptels, limitation des déplacements, quarantaines, vaccination des populations, anti-grippaux.

Références

- Potter CW : A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001 ; 91 : 572-9.
- Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R : Oseltamivir (Tami-

flu*) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : i5-i21.

- Quirk M : Zoo tigers succumb to avian influenza. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 716.
- Stohr K : Avian influenza and pandemics – research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 405-7.
- Ungchusak, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, Uiprasertkul M, Boonnak K, Pittayawonganon C, Cox NJ, Zaki SR, Thawatsupha P, Chittagnapitch M, Khontong R, Simmerman JM, Chunsutthiwat S : Probable person to person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 333-40.
- De Jong M, Van Cam B, Qui PT, Hien VM, Than TT, Hue NB, Beld M, Phuong LT, Khanh TH, Chau NVV, Hien TT, Ha DQ, Farrar J : Brief report : fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhoea following by coma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 686-91.
- Monto AS : The threat of an avian influenza pandemic. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 323-5.

Chez l'adulte jeune, vacciner contre la grippe par voie intra-dermique paraît aussi efficace que la voie intra-musculaire, et cela permet d'économiser du vaccin

Belsche RB, Newman FK, Cannon J, Duane C, Treanor J, Van Hoecke C, Howe BJ, Dubin G. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2286-94.

Introduction

Face à la menace de pandémie grippale, l'industrie pharmaceutique doit se préparer à la vaccination de masse. Un des moyens pour augmenter le nombre de sujets vaccinés est de diminuer la concentration en antigènes des doses vaccinales, notamment par injection intra-dermique.

Méthodes et résultats

Cette étude ouverte randomisée a comparé 119 patients recevant un vaccin grippal intradermique trivalent inactivé, contenant 6 µg d'hémagglutinine de chaque antigène (soit 40 % de la dose usuelle) à 119 patients vaccinés par un vaccin intra-musculaire contenant une dose standard de 15 µg d'hémagglutinine de chaque antigène. Au sein de chaque groupe étaient individualisées deux tranches d'âges (les 18 à 60 ans et les plus de 60 ans). L'objectif primaire était d'évaluer l'immunogénicité de la vaccination intra-dermique, mesurée par le titre d'inhibition de l'hémagglutination selon les recommandations européennes actuelles. Les objectifs secondaires étaient de comparer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin intra-dermique à dose réduite au vaccin intra-musculaire à dose conventionnelle, et d'évaluer la sévérité de la douleur (par utilisation d'une échelle visuelle analogique) lors de l'injection.