

Vaccins antipneumococciques pour la prévention de l'otite moyenne

Veenhoeven R, Bogaert D, Uiterwaal C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003; 361: 2189-95.

Analyse : P. Chevalier



RÉSUMÉ

Question clinique

Le vaccin antipneumococcique conjugué est-il efficace dans la prévention de récurrences d'otite moyenne aiguë (OMA) chez des enfants de 1 à 7 ans ?

Contexte

Le pneumocoque est l'agent pathogène le plus redouté dans les otites moyennes aiguës. Le vaccin polysaccharidique antipneumococcique classique (23 valent) n'est pas efficace chez l'enfant de moins de 2 ans. Un vaccin antipneumococcique conjugué (7 valent) a par contre montré une certaine efficacité dans la prévention des otites moyennes aiguës chez l'enfant de moins de 2 ans¹⁻³, et plus particulièrement chez des enfants présentant des otites récidivantes¹. Mais, est-il efficace chez des enfants de 1 à 7 ans ayant déjà présenté au moins 2 épisodes d'OMA ?

Population étudiée

L'étude inclut 383 enfants âgés de 1 à 7 ans ayant présenté au moins deux épisodes d'OMA dans l'année précédant l'étude. Les caractéristiques de départ sont identiques dans les deux groupes avec une majorité de garçons (62%) et un âge moyen de 2,09 et 2,36 ans.

Protocole d'étude

Cette étude est randomisée, en double aveugle, contrôlée. Elle se déroule au départ d'un hôpital général et d'un hôpital de référence tertiaire aux Pays Bas. Les épisodes d'OMA sont pris en considération sur hétéro-anamnèse (parents) et diagnostic médical. Les critères d'exclusion comportent tous les cas d'immunodéficience primaire ou secondaire. Les enfants reçoivent soit le vaccin antipneumococcique conjugué 7 valent (n = 190), soit un vaccin contre l'hépatite A ou B (n = 193). Ils sont randomisés en quatre groupes en fonction de leur âge (12-24 mois versus 25-84 mois) et du nombre d'épisodes d'OMA précédents (2 à 3 ou ≥ 4). Le vaccin conjugué est administré deux fois dans le groupe 12-24 mois et une fois dans le groupe 25-84 mois, avec, dans les deux groupes, une injection booster du vaccin polysaccharidique (23 valent). Selon le nombre d'injections dans les groupes, c'est le vaccin contre l'hépatite B (12-24 mois) ou A (25-84 mois) qui est administré dans le groupe contrôlé.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le nombre d'épisodes d'OMA durant une période de suivi de 18 mois débutant 1 mois après la fin de la vaccination complète. Le diagnostic d'otite est celui figurant dans la recommandation de bonne pratique du NHG⁴: otoscopie montrant un tympan anormal (rouge, mat ou bombant), ou otorrhée et au moins un signe de symptôme d'infection aiguë parmi lesquels: otalgie aiguë, otorrhée d'installation récente, irritabilité, ou température rectale > 38°5 ou axillaire > 38°C. Des prélèvements bactériologiques étaient également effectués: frottis nasopharyngés au départ et lors des visites de suivi, prélèvement par myringotomie en cas d'OMA pour déterminer les sérotypes capsulaires du pneumocoque. L'analyse des résultats est faite en **intention de traiter** et **par protocole**.

Résultats

Le suivi moyen est similaire dans les 2 groupes (18,1 et 18,0 mois). Un seul cas de sortie d'étude est enregistré. En analyse par protocole, dans le groupe vaccin pneumococcique, 275 épisodes d'OMA sont enregistrés chez 107 des 186 enfants (58%) entièrement vaccinés (fréquence de récurrence de 1,1 épisode par année-patient) pour 200 épisodes chez 101 des 181 enfants du groupe contrôlé (56%) avec une fréquence de récurrence de 0,83 épisodes par année-patient, soit un taux significativement plus élevé de récurrence dans le groupe vaccin antipneumococcique (RR 1,29; IC à 95%: 1,02-1,62). L'analyse en intention de traiter rend cependant cette différence non significative (RR 1,25; IC à 95%: 0,99-1,57). Les analyses en sous-groupes ne montrent pas de différence significative. Des analyses, nous retiendrons que 49% de tous les enfants étaient, au départ, porteurs de pneumocoques dont 53% seulement étaient des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué. Après vaccination, les sérotypes non contenus dans le vaccin prenaient la place des 7 sérotypes vaccinaux, sans modification donc du nombre total de porteurs de pneumocoques en fin d'étude. Une modification de la flore bactérienne prélevée dans l'OMA est également à noter (plus de *staphylocoques dorés* en cas de vaccination antipneumococcique) pour les prélèvements faits en cas d'otite.

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent que l'association d'un vaccin antipneumococcique conjugué à un vaccin polysaccharidique n'est pas efficace pour la prévention de l'OMA chez des enfants âgés de plus d'un an et présentant des OMA à répétition.

Financement

L'étude a été financée par le « Netherlands Organisation for Health Research and Development ZonMw » et le « Netherlands Health Assurance Company Zilveren Kruis-Achmea ». Les vaccins ont été fournis gratuitement par les firmes productrices.

Conflits d'intérêt

Aucun n'est déclaré par les auteurs.

DISCUSSION

Résultats contradictoires

Cette étude ne concerne pas l'intérêt global du vaccin antipneumococcique conjugué chez le jeune enfant. Elle ne concerne également que des enfants âgés de plus d'un an. Nous ne discuterons donc pas, dans cette analyse, de l'intérêt possible de ce vaccin conjugué dans la prévention des infections invasives par pneumocoque chez des enfants de moins de 2 ans abordés par d'autres études^{1,5}. Des études précédentes avaient montré des résultats contradictoires dans l'efficacité du vaccin conjugué chez de jeunes enfants pour la prévention de l'OMA. Dans son étude chez les enfants de moins de 2 ans, Black¹ montre une réduction en intention de traiter de 6,4% (IC à 95% de 3,9 à 8,7) du nombre d'épisodes d'OMA avec le vaccin conjugué (versus vaccin méningocoque C) avec une efficacité de 66,72% pour les souches contenues dans le vaccin (sur prélèvement d'otorrhée spontanée). Eskola et collaborateurs² n'ont pu démontrer une efficacité de ce vaccin sur le nombre d'épisodes d'OMA: la réduction observée de 6% n'est pas significative (IC à 95% de -4 à 16). Dans cette étude, la diminution (51%) du nombre d'infections dues aux souches contenues dans le vaccin est contrebalancée par une augmentation (33%) des épisodes dus à des souches non contenues dans le vaccin. Fireman et collaborateurs³ trouvent par contre une diminution de 7,5% (IC à 95% de 4,4 à 10,6) des visites médicales pour otite en analyse par protocole (chiffres en intention de traiter non donnés), après une vaccination complète plus booster. Dans le groupe d'âge supérieur à 2 ans, les résultats ne sont plus significatifs (3,7% de réduction des visites mais IC à 95% de -1,8 à 8,8).

Pas d'efficacité pour les enfants plus âgés

Dans une population plus âgée (en moyenne 2 ans) que dans les précédentes études, Veenhoeven et collaborateurs ne montrent pas d'efficacité du vaccin conjugué boosté par un vaccin polysaccharidique utilisé pour élargir l'immunité à d'autres sérotypes de pneumocoque. L'idée est séduisante mais l'efficacité clinique est nulle. Malgré une réponse sérologique correcte, le nombre d'épisodes d'OMA n'est pas modifié par rapport au groupe contrôle. Il diminue, en valeur annuelle absolue, par rapport au nombre d'épisodes précédents l'intervention, illustrant une fois de plus, la diminution du nombre d'épisodes d'OMA avec l'âge de l'enfant. Cette étude confirme également les craintes de voir les sérotypes de pneumocoque non contenus dans le vaccin remplacer les souches vaccinales. L'augmentation significative du taux de staphylocoques dorés est également interpellante.

Dans leur discussion, les auteurs reconnaissent tout d'abord l'échec de leur étude. Ils insistent ensuite sur l'importance de commencer cette vaccination conjuguée plus tôt dans l'existence de l'enfant, avant le premier épisode d'OMA (souvent à pneumocoque) et avant la colonisation naso-pharyngée par d'autres sérotypes de pneumocoques. Ce timing, différent de celui de leur étude, serait efficace selon eux. Cette affirmation ne peut être pleinement confirmée, comme l'a montré l'analyse des autres études dont les résultats sont globalement contradictoires. Les 7 sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin conjugué actuel pourrait également être moins souvent impliqués dans les infections invasives de nos régions⁶ qu'aux Etats-Unis. Une certaine différence est observée entre ces sérotypes vaccinaux et ceux mis en évidence en Belgique dans les pneumocoques prélevés par myringotomie⁷.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE



Cette étude ne démontre pas d'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué couplé à un à un vaccin polysaccharidique de rappel (booster) dans la prévention des récurrences d'OMA chez des enfants âgés en moyenne de 2 ans. Les résultats des études de prévention de l'OMA chez des enfants de moins de 2 ans sont contradictoires. Le vaccin conjugué ne peut donc être actuellement recommandé pour cette indication.

La rédaction

Références

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999; 42 (8): 362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-61.
6. Rédaction Prescrire. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valent. Prévient les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001; 21 (221): 645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Nom de marque

Vaccin pneumococcique 23-valent: Pneumo 23®

L'étude Steno-2: prise en charge multifactorielle du diabète de type 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.

Analyse: P. Sunaert, L. Feyen



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une intervention intensive, ciblée, multifactorielle sur la survenue de complications cardiovasculaires chez des patients présentant un diabète de type 2 avec microalbuminurie?

Contexte

Les patients atteints d'un diabète de type 2 présentent un risque d'affection cardiovasculaire (coronarien, affections vasculaires cérébrales ou périphériques) deux à quatre fois plus important que celui des non-diabétiques. Plusieurs RCTs ont montré l'efficacité d'un traitement intensif de l'hypertension artérielle et des troubles lipidiques sur le nombre de complications cardiovasculaires. Un contrôle glycémique intensif montre une tendance vers la diminution des complications cardiovasculaires mais nous manquons de RCT montrant une réduction significative. Un résultat pareillement positif est attendu pour un arrêt du tabagisme et une activité physique comme celui observé chez des patients non-diabétiques¹. Ces résultats d'études sont intégrés dans les recommandations (inter)nationales dans lesquelles une prise en charge multifactorielle des différents facteurs de risque est recommandée. Mais nous ne disposons pas,

à ce jour, de données sur l'efficacité d'une telle prise en charge multifactorielle dans la pratique.

Population de l'étude

Durant la période 1992-1993, 315 patients atteints d'un diabète de type 2 ont été recrutés par le Steno Diabetes Center in Copenhagen². Pour être inclus, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes: être âgé de 40 à 65 ans et avoir une albuminurie de 30 à 300 mg/24 heures (quatre échantillons de 24 heures sur six positifs). Les critères d'exclusion étaient: insuffisance pancréatique ou diabète secondaire à une pancréatite, abus d'alcool, affection rénale non-diabétique, cancer et espérance de vie inférieure à quatre ans. Finalement, 160 patients, dont 41 femmes, sont inclus, avec un âge moyen de 55,1 ans. Leur BMI moyen est de 30 kg/m² et leur pression artérielle moyenne de 146/85 mm Hg dans le groupe intervention et 149/86 mm Hg dans le groupe traitement conventionnel.

Protocole d'étude

L'étude est randomisée et ouverte. Après stratification pour la microalbuminurie (30-100 et 101-300 mg/24 heures), les patients sont attribués au hasard soit dans un groupe intervention (traitement intensif), soit dans un groupe contrôle (traitement