

## Antibiothérapie préventive des infections à méningocoque?

Purcell B, Samuelsson S, Hahné S et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328:1339-43.

Analyse: P. Chevalier



### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Lors de la survenue d'un cas d'affection méningococcique, quelle est l'efficacité d'une antibiothérapie préventive administrée au sujet atteint, aux personnes habitant à son domicile, aux enfants en contact dans des crèches, garderies et/ou écoles gardiennes (service de jour) sur la dissémination de la maladie?

#### Contexte

La sévérité de l'infection méningococcique et son risque de contagion justifient des mesures préventives adéquates pour éviter sa propagation. Une antibiothérapie visant à éradiquer le portage nasopharyngé de méningocoque est proposée dans tous les pays, la rifampicine et la ciprofloxacine étant majoritairement utilisées dans cette indication. Il existe cependant une grande variation, suivant les pays, à l'application de cette mesure au sujet infecté lui-même, à tous les proches ou non, aux contacts des petits enfants (0-6 ans). L'efficacité de la rifampicine a été démontrée dans une étude randomisée<sup>1</sup> pour la prévention de la méningite à *Haemophilus influenzae*. Aucune étude de ce type n'a été publiée en ce qui concerne la méningite à méningocoque.

#### Méthodologie

##### Sources consultées

Les auteurs ont recherché dans les bases de données Medline (entre 1966 et 2003), Embase (entre 1983 et 2003), Cochrane (CDSR et DARE), et d'autres banques de données britanniques ainsi que dans les références des publications trouvées. Ils ont également consulté plusieurs sociétés scientifiques spécialisées dans le domaine, plus l'OMS.

##### Sélection des études

Seules les études incluant au moins dix cas, avec un suivi d'au moins un mois et comparaison entre les groupes traités et non traités. Ont été incluses, des études d'intervention, randomisées ou non, des études d'observation ou de cas. Aucune restriction n'a été faite au point de vue date, région ou langue de publication. Cinq études ont répondu aux critères d'inclusion, quatre étant des études de cohorte rétrospectives et une petite étude (11 cas) d'intervention (datant de 1974).

##### Population étudiée

Le groupe intervention comprend tous les sujets recevant un traitement antibiotique considéré comme efficace dans l'éradication du portage méningococcique (par

exemple pour un adulte 600 mg de rifampicine orale 1x/j pendant 2 jours, 1 dose de 500 mg de ciprofloxacine orale ou 1 dose de 250 mg de ceftriaxone intramusculaire). Sont inclus dans le groupe non intervention, les sujets ne recevant aucune prophylaxie antibiotique ou des antibiotiques considérés comme inefficaces pour éliminer le portage. Aucune restriction d'âge n'est mentionnée.

#### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est le nombre de cas de maladie méningococcique enregistrés entre les jours 1 et 30 après le cas de référence, soit dans l'entourage familial du cas de référence, soit dans le service de jour pour un cas de référence dans ce service. L'autre critère est la fréquence de portage nasopharyngé du germe pathologique pour le patient de référence à sa sortie d'hôpital.

#### Résultats

Trois études d'observation, réalisées soit aux Etats-Unis, soit au Danemark, soit aux Pays-Bas, ont une homogénéité clinique suffisante pour permettre une sommation de leurs résultats dans une méta-analyse en ce qui concerne les contacts au domicile. Le risque relatif est de 0,11 (IC à 95% de 0,02 à 0,58) en faveur de l'antibioprophylaxie avec un NST de 218 (121 à 1 135). Aucune donnée n'est disponible pour les services de jour. Pour l'éradication du germe étiologique chez le patient de référence aucune étude éradication versus non éradication n'est disponible. La fréquence du portage du germe pathogène par le patient de référence à sa sortie d'hôpital est, dans une méta-analyse, de 2,6% (IC à 95% de 0,0 à 5,5) pour la sommation des résultats de quatre études. L'échec d'un traitement d'éradication est estimé dans une méta-analyse (4 études non hétérogènes) à 3% (0 à 6%).

#### Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent, tout d'abord, à l'absence d'étude d'intervention de haute qualité avec évaluation de stratégies de contrôle de la maladie méningococcique. Dans des études d'observation, l'administration d'une antibiothérapie prophylactique d'éradication aux contacts au domicile du patient de référence réduit le risque de maladie méningococcique de 89% chez ces contacts. Cette administration est recommandée par les auteurs pour le patient de référence et les contacts au domicile.

#### Financement

Deux auteurs ont reçu des subsides de l'European

Programme for Prevention Epidemiology Training (EPIET). Deux réunions du groupe de travail ont été financées par la firme Wyeth Lederle.

### Conflit d'intérêt

Non mentionnés.

## DISCUSSION

### Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse a effectué une recherche exhaustive correcte, avec étude d'homogénéité des études. Elle n'a cependant pu trouver que quatre études rétrospectives, datant des années 1974, 76, 93 et 2000 et une petite étude d'intervention qui n'est pas homogène avec les précédentes et, pour ce motif, non incluse dans la méta-analyse. Comme les auteurs le font remarquer, les facteurs confondants sont nombreux dans ce type d'étude. Particulièrement pour la maladie méningococcique, les facteurs de risque connus (jeune âge, sexe masculin, tabac, status socio-économique moins élevé) ne sont pas non plus pris en compte dans ces études et donc dans la méta-analyse de celles-ci. S'il se vérifie que les interventions préventives (y compris cette antibiothérapie) sont moins bien suivies<sup>2</sup> dans les milieux défavorisés, les études d'observation reprises dans cette méta-analyse pourraient surestimer le bénéfice d'un tel traitement. L'absence de données concernant l'âge des sujets (de référence comme de contacts au domicile) est également un facteur limitant pour tirer des conclusions pratiques. Les patients ayant reçu une antibiothérapie non jugée éradiquante sont (en théorie) inclus dans le groupe non intervention, ce qui peut également fausser les résultats. Le traitement antibiotique appliqué dans les différentes études est: rifampicine, minocycline, sulfonamide, pénicilline ou ciprofloxacine. Cette liste reprend certains traitements non reconnus comme efficaces pour l'éradication, le sulfonamide et la pénicilline. Ceci nous semble donc partiellement en contradiction avec le critère de répartition entre les groupes intervention et non intervention.

### Enseignements pour la pratique

Cette méta-analyse nous donne donc une preuve de niveau limité (études d'observation) de l'intérêt d'un traite-

ment antibiotique prophylactique pour les contacts au domicile d'un patient présentant une maladie méningococcique. Le NST est fort important, avec un large intervalle de confiance, mais la gravité de la maladie semble justifier le traitement. Cette méta-analyse n'apporte aucun renseignement concernant le traitement des contacts en dehors du domicile, que ce soit en service de jour (crèche, école gardienne) ou les contacts sporadiques.

Différents antibiotiques ont montré leur capacité d'éradiquer (à 90-97%) le portage pharyngé de méningocoque: rifampicine, minocycline, ciprofloxacine, azithromycine et ceftriaxone<sup>3</sup>. Aucune RCT ne montre cependant une réduction subséquente de maladie méningococcique<sup>3</sup>. Pour mettre cet effet en évidence, une RCT devrait inclure un nombre très important de cas. Clinical Evidence ne mentionne qu'une étude d'observation montrant ce bénéfice avec de la sulfadiazine, étude datant des années quarante<sup>3</sup>. Le choix de l'antibiothérapie prophylactique n'est pas discuté par les auteurs. Ils mentionnent, pour un adulte, 600 mg de rifampicine orale 1x/j pendant 2 jours, 1 dose de 500 mg de ciprofloxacine orale ou 1 dose de 250 mg de ceftriaxone intramusculaire. Ce choix est actuellement universellement reconnu<sup>4,5</sup>. Le choix pour les enfants n'est, par contre, pas décrit. Si l'administration de ceftriaxone (125 mg en IM en 1 x) ou de rifampicine (néonatal < 1mois: 5 mg/kg; plus âgé: 10 mg/kg avec un maximum de 600 mg; toutes les 12 heures pendant 2 jours) n'est pas discutée, l'administration d'une fluoroquinolone, recommandée par certains experts, se trouve en contradiction avec la notice scientifique de ces molécules qui les contre-indiquent chez les enfants. L'administration d'azithromycine (10 mg/kg en une dose) est actuellement trop peu documentée<sup>6,7</sup> pour pouvoir être recommandée en premier choix.

## CONCLUSION



Cette méta-analyse ne nous apporte qu'une preuve de faible niveau (études rétrospectives de cohortes) montrant l'utilité de traiter les contacts au domicile d'un patient présentant une maladie méningococcique. Aucun élément utile concernant le type d'antibiotique à utiliser ne peut être tiré de cette étude.

## Références

1. Band J, Fraser D, Ajello G. Prevention of Hemophilus influenzae type b disease. *JAMA* 1984;251:2381-6.
2. Campbell S, Hann M, Hacker J et al. Identifying predictors of high quality care in English general practice: observational study. *BMJ* 2001;323:784-7.
3. Correia J, Hart C. Meningococcal disease. *Clin Evid* 2004;12: 1164-81.
4. Sanford. Guide to antimicrobial therapy 2003.
5. Therapeutic Guidelines: Antibiotic, version 12, 2003. Therapeutic Guidelines Limited. Australia.
6. Girgis N, Sultan Y, Frenck R et al. Azithromycin compared with rifampicin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816-9.
7. Gonzales de Aledo Linos, Garcia Merino J. Control of a school outbreak of serogroup B meningococcal disease by chemoprophylaxis with azithromycin and ciprofloxacin. *An Esp Pediatr* 2000;53:412-7.