

CONCLUSION



Cette méta-analyse montre que la vaccination contre l'influenza est efficace chez les enfants âgés de plus de deux ans. Pour les enfants de moins de deux ans, une efficacité de la vaccination contre l'influenza n'a pas été montrée. Les données concernant des critères pertinents tels que la mortalité, les complications sévères et la transmission de l'influenza font défaut. Cette insuffisance d'arguments ne permet pas de recommander une vaccination générale des enfants en bonne santé.

Références

1. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotic in children. *N Engl J Med* 2000;342: 225-31.
2. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001269.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub2.
3. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005;23:1284-93.
4. Hirota Y, Kaji M. Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 1994;344:408-9.
5. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
6. Michiels B, Coenen S, Avonts D et al. Who benefits from an influenza vaccination of GPs? *Vaccine* 2001;20:1-2.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM et al. Prevention and Control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-6):1-40.
8. Essen GA, Sorgedraeger YCG, Salemink GW et al. NHG-Standaard. Influenza en Influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6.
9. Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 1999;28:108-16.
10. National Health Service. Influenza. PRODIGY Guidance 2004. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Influenza>

Traitement antibactérien pour l'acné

Ozolins M, Eady EA, Avery AJ et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.

Analyse: P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Quel est le traitement antibactérien le plus efficace et ayant le meilleur rapport coût-efficacité pour traiter l'acné légère à modérée du visage? Quelle est l'importance de la résistance bactérienne sur ce traitement?

Contexte

L'acné est un problème fréquent chez les adolescents et les jeunes adultes: environ 90% des hommes et 80% des femmes en présentent¹. Différents traitements antibactériens ou antibiotiques précis sont proposés comme traitement de l'acné, soit localement, soit par voie générale^{1,2}. Les études comparant différents antibiotiques oraux sont en majorité de protocole méthodologique et d'exécution problématiques³. Plusieurs études³ évaluent l'influence de l'apparition de *Propionibacterium acnes* résistant sur l'efficacité du traitement, avec possibilité d'échecs thérapeutiques. L'aspect coût-efficacité est, entre autres dans ce cadre, important à prendre en considération mais avait cependant peu été étudié.

Population étudiée

Au départ d'un échantillon de plus de 13 000 personnes listées dans un réseau de pratique de médecine générale (établi par le National Health Service au Royaume Uni)

ou contactées dans des écoles, 862 personnes ont été recrutées si elles présentaient une acné légère à modérée (grade d'acné 3 ou moins) et au moins quinze lésions inflammatoires et autant de non inflammatoires sur le visage. Ces personnes sont âgées, en moyenne, de vingt ans, avec une légère prépondérance d'hommes (52 à 60% selon les groupes). De nombreux critères d'exclusion sont fixés notamment une acné nodulaire, comédonale ou secondaire, la présence d'une autre affection dermatologique ou d'une maladie systémique significative.

Protocole de recherche

Les personnes incluses sont réparties aléatoirement dans cinq groupes: le groupe 1 reçoit de l'oxytétracycline orale 500 mg par jour + crème placebo deux fois par jour (n=131); le groupe 2 reçoit de la minocycline orale 100 mg par jour + crème placebo deux fois par jour (n=130); le groupe 3 reçoit un placebo oral + crème au peroxyde de benzoyle 5% deux fois par jour (n=130), le groupe 4 reçoit un placebo oral + crème au peroxyde de benzoyle 5% + érythromycine 3% deux fois par jour (n=127); le groupe 5 reçoit un placebo oral + crème à l'érythromycine 2% le matin et crème au peroxyde de benzoyle 5% le soir (n=131). Un échantillon de plus de 120 sujets par groupe devait garantir une puissance de 80% pour mettre en évidence une



différence d'efficacité de 30% par rapport au peroxyde de benzoyle (avec un taux estimé à 38% de sorties d'étude). L'étude est en simple aveugle: les traitements ne sont pas en double placebo (dubble dummy), mais les participants ont reçu des instructions strictes de non communication de leur traitement aux évaluateurs.

Mesure des résultats

Les deux critères de jugement primaires sont: proportion de participants estimant avoir une amélioration modérée (avec photographie initiale et miroir) de leur acné faciale sur une échelle de Likert à 6 points (seuil différentiel non donné) et le compte des lésions inflammées sur le visage. Les critères de jugement secondaires sont un score visuel, un score combiné d'acné propre aux auteurs de l'étude, ou d'autres scores d'acné. Les évaluateurs remplissent également une échelle de Likert. D'autres questionnaires sont complétés: acceptation du prix/acceptation du traitement, score de qualité de vie (SF 36 ou scores propres à la dermatologie). Des prélèvements bactériologiques sont effectués pour tester la résistance des germes. Les effets indésirables sont systématiquement recherchés avec score des irritations locales par le patient et par l'évaluateur. Les analyses sont faites en intention de traiter. Le coût du traitement est calculé en fonction des prix figurant dans le British National Formulary. L'étude dure dix-huit semaines.

Résultats

L'efficacité des différents traitements est donnée (voir

tableau 1) ainsi que leur efficacité relative (voir tableau 2). Le peroxyde de benzoyle a le meilleur rapport coût/efficacité. Une résistance initiale du *Propionibacterium acnes* à l'érythromycine ne modifie pas l'efficacité d'un traitement ultérieur. Par contre une résistance initiale à la tétracycline diminue l'efficacité ultérieure d'un traitement avec de la tétracycline ou de la minocycline. Plus d'effets indésirables en cas d'administration d'antibiotique oral (nausées, troubles gastriques, céphalées) ainsi que davantage d'irritation locale en cas d'administration de peroxyde de benzoyle deux fois par jour. Les résultats sur la qualité de vie ne sont pas donnés dans la publication.

Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent à une efficacité similaire du peroxyde de benzoyle local, de l'association peroxyde de benzoyle/érythromycine en utilisation locale, par rapport à un traitement oral par oxytétracycline ou minocycline. L'efficacité des traitements locaux n'est pas altérée par la résistance du *Propionibacterium acnes* aux antibiotiques.

Financement

NHS Health Technology Assessment Programme.

Conflits d'intérêts

Trois auteurs mentionnent avoir été consultants ou chercheurs pour des firmes pharmaceutiques fabricant des produits évalués dans cette étude.

Tableau 1: Efficacité (en %) des différents traitements pour l'amélioration générale et pour le nombre de lésions inflammées

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Pourcentage de patients améliorés au moins modérément à 18 semaines					
Avis du patient	55	54	60	66*	63
Avis de l'évaluateur	50	51	57	59	60
Diminution des lésions inflammatoires à 18 semaines versus départ					
Moyenne (ET)	19,2 (27,8)	22,3 (29,9)	22,3 (28,1)	24,5 (32,4)	26,9 (29,7)
Moyenne moindres carrés (ET)	18,4 (21,3)	22,0 (21,2)	22,5 (21,2)	25,8 (21,2)**	26,9 (21,2)

* significativement supérieur au traitement du groupe 2

** significativement supérieur au traitement du groupe 1

Tableau 2: Efficacité comparative des différents traitements de l'acné pour l'amélioration globale (avis du patient)

Comparaison	OR (IC à 95%)
Groupe 2 versus groupe 1	0,95 (0,58 à 1,55)
Groupe 4 versus groupe 1	1,64 (0,98 à 2,74)
Groupe 4 versus groupe 2	1,74 (1,04 à 2,90)
Groupe 5 versus groupe 4	0,84 (0,50 à 1,42)
Groupe 3 versus groupe 1	1,19 (0,72 à 1,96)
Groupe 3 versus groupe 2	1,26 (0,76 à 2,08)
Groupe 3 versus groupe 4	0,72 (0,43 à 1,21)

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Cette étude, financée par l'état, était à l'origine conçue pour évaluer l'efficacité comparative de onze traitements antibactériens. Au vu de difficultés de recrutement, en accord avec le sponsor, l'étude s'est limitée à cinq traitements en visant des réponses à quatre questions: la minocycline est-elle d'un meilleur rapport coût/efficacité que l'oxytétracycline, un traitement local est-il plus efficace qu'un traitement oral, l'érythromycine et le peroxyde de benzoyle en association locale sont-ils plus efficaces que les produits séparés et, enfin, comment se situe le peroxyde de benzoyle à 5% (en vente libre) en traitement local par rapport aux antibiotiques? Cette étude ne permet donc pas de connaître l'efficacité relative d'un traitement local à

tracycline, un traitement local est-il plus efficace qu'un traitement oral, l'érythromycine et le peroxyde de benzoyle en association locale sont-ils plus efficaces que les produits séparés et, enfin, comment se situe le peroxyde de benzoyle à 5% (en vente libre) en traitement local par rapport aux antibiotiques? Cette étude ne permet donc pas de connaître l'efficacité relative d'un traitement local à

l'érythromycine (seule) ou avec de la clindamycine, d'un traitement par macrolide oral, ni l'efficacité relative de tous ces différents antibactériens par rapport à d'autres traitements (antiseptiques, traitements hormonaux, isotrétinoïne par exemple). L'échantillon de sujets nécessaires pour garantir une puissance d'étude suffisante a été recalculé en cours d'étude au vu de la réduction du nombre de traitements différents mais les calculs nous semblent corrects. La publication ne mentionne aucun critère d'âge pour les patients recrutés, ce qui nous semble fort étonnant (âge moyen des patients inclus de 19 ans, avec écart de 11 à 42 ans). Cette étude n'est pas en double aveugle et il n'est pas garanti que les sujets aient bien gardé le secret par rapport à leur évaluateur. L'impact d'une éventuelle rupture de l'insu (1% mentionné dans l'étude) sur des critères objectifs (amélioration par rapport à une photo de départ, nombre de lésions) est cependant très difficile à évaluer, mais possible, étant donné qu'un stress émotionnel pourrait influencer l'évolution de l'acné¹. Le taux d'arrêt de traitement est important (27%), principalement en raison d'une incapacité ou d'un refus à poursuivre l'étude.

Efficacité et sécurité

Les différences d'efficacité entre les différents traitements évalués sont faibles et généralement non significatives. La minocycline ne montre, par exemple, pas de supériorité par rapport aux autres traitements. Cette observation rejoint les conclusions d'une synthèse méthodique de la Cochrane qui souligne la pauvre qualité des essais cliniques effectués sur un nombre limité de patients⁴. En particulier, les études montrant une efficacité supérieure de la minocycline par rapport aux tétracyclines présentent de sérieuses limites méthodologiques. Garner et coll en concluent qu'aucune RCT ne justifie que la minocycline

soit un premier choix, particulièrement en fonction de son prix et des incertitudes quant à sa sécurité. La minocycline peut provoquer des vertiges, une ulcération oesophagienne mais également (et plus fréquemment en cas d'usage prolongé comme dans l'acné), un érythème noueux, une hépatite, un lupus érythémateux disséminé, une maladie sérique. L'incidence de la survenue de ces effets indésirables est difficile à déterminer, leur survenue apparemment plus fréquente étant probablement liée à une utilisation plus fréquente de la minocycline⁵. Les effets indésirables des autres antibiotiques pouvant être utilisés dans cette indication (macrolides, oxytétracycline) sont également à prendre en considération. Le risque d'émergence d'autres germes résistants à ces antibiotiques est également à prendre en compte, particulièrement pour le *pneumocoque* déjà fréquemment résistant à l'érythromycine (36%) et à la tétracycline (30%). Autant que faire se peut, l'utilisation d'un antibiotique oral devra être évitée.

Cette étude montre également que la résistance initiale du germe *Propionibacterium acnes* à la tétracycline réduit l'efficacité d'un traitement par tétracycline ou minocycline orale, mais non l'efficacité d'un traitement local par peroxyde de benzoyl (associé ou non à de l'érythromycine locale).

Rapport coût/efficacité

Les traitements locaux par peroxyde de benzoyl ou par l'association de peroxyde de benzoyl et d'érythromycine sont aussi efficaces que les autres traitements évalués dans cette étude. Le peroxyde de benzoyl présente un rapport coût/efficacité douze fois plus intéressant que celui de la minocycline. La publication ne reprenant pas les résultats en matière de qualité de vie, nous ne pouvons pas juger de la relation entre cet aspect et le rapport coût/efficacité.

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette étude, en simple aveugle, montre l'efficacité similaire du peroxyde de benzoyl à 5% (associé ou non à de l'érythromycine locale) et de quelques autres traitements antibactériens, dans l'acné légère à modérée. C'est également le produit le moins onéreux. Il est également le premier choix dans la recommandation publiée en Belgique¹.

La rédaction

Références

1. De Deken L, Dewachter J, Govaerts F et al. Acne. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2001;30: 50-62.
2. Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA et al. Management of acne. *Evidence Report/Technology Assessment* 17. AHRQ Publication No. 01-E019. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, September 2001.
3. Garner SE. Acne vulgaris. In: Evidence-Based Dermatology. London: BMJ Books 2003:87-114.
4. Garner SE, Eady EA, Popescu C et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002086. DOI: 10.1002/14651858.CD002086.
5. Minocycline. In: Sweetman SC (Ed). Martindale. The Complete Drug Reference 34th edition. London: Pharmaceutical Press, 2005.

Noms de marque

Oxytétracycline (po): non disponible en Belgique
 Minocycline= Klinotab[®], Mino-50[®], Minocin[®],
 Minocycline EG[®], Minocycline Sandoz[®], Minotab[®]
 Peroxyde de benzoyl en crème= Akneroxid[®],
 Benzac[®], Brevoxyl[®], Pangel[®]

Peroxyde de benzoyl 5% + erythromycine 3%=
 Benzamycin[®]
 Erythromycine en crème= Acneryne[®], Aknemycin[®]