EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Parallèlement au *vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences*, un *vaccin pneumococcique conjugué à 10 valences* (Synflorix°) a fait l'objet d'une autorisation européenne de mise sur le marché (lire dans ce numéro page 656). Il est destiné à remplacer, dans certains pays, le vaccin actuel à 7 valences en étant mieux adapté à l'épidémiologie des infections pneumococciques chez les nourrissons et les jeunes enfants. Son dossier d'évaluation clinique comprend notamment un essai de protection clinique avec un *vaccin pneumococcique conjugué à 11 valences*, qui ne diffère du *vaccin pneumococcique conjugué à 10 valences* que par l'ajout de la valence 3.
Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu publié de cet essai, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double blind efficacy study

Summary
Background *Acute otitis media is one of the most commonly diagnosed childhood infections. This study assessed the efficacy of a novel vaccine that contained polysaccharides from 11 different Streptococcus pneumoniae serotypes each conjugated to Haemophilus influenzae-derived protein D in prevention of acute otitis media.*

Methods *4 968 infants were randomly assigned to receive either pneumococcal protein D conjugate or hepatitis A vaccine at the ages of 3, 4, 5, and 12–15 months and were followed-up until the end of the second year of life. Middle-ear fluid was obtained for bacteriological culture and serotyping in children who presented with abnormal tympanic membrane or presence of middle-ear effusion, plus two predefined clinical symptoms. The primary endpoint was protective efficacy against the first episode of acute otitis media caused by vaccine pneumococcal serotypes. Analysis was per protocol.*

Findings *From 2 weeks after the third dose to 24–27 months of age, 333 clinical episodes of acute otitis media were recorded in the protein D conjugate group (n=2455) and 499 in the control group (n=2452), giving a significant (33.6% [95% CI 20.8–44.3]) reduction in the overall incidence of acute otitis media. Vaccine efficacy was shown for episodes of acute otitis media*

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Polysaccharides capsulaires de pneumocoques conjugués à la protéine D pour la prévention des otites moyennes aiguës provoquées par Streptococcus pneumoniae ou Haemophilus influenzae non typables : un essai d'efficacité randomisé en double aveugle

Résumé
Contexte. *L'otite moyenne aiguë est une des infections infantiles les plus couramment diagnostiquées. Cet essai a évalué l'efficacité pour la prévention des otites moyennes aiguës d'un nouveau vaccin qui contient des polysaccharides de 11 sérotypes différents de Streptococcus pneumoniae, chacun étant conjugué à la protéine D dérivée de Haemophilus influenzae.*

Méthodes. *4 968 enfants ont été assignés par tirage au sort à recevoir, soit le vaccin pneumococcique conjugué à la protéine D, soit un vaccin hépatite A aux âges de 3, 4, 5 et 12 à 15 mois et ont été suivis jusqu'à la fin de leur deuxième année de vie. Les enfants qui avaient deux symptômes cliniques prédéfinis et un tympan anormal ou un épanchement dans l'oreille moyenne ont eu un prélèvement du liquide de l'oreille moyenne pour culture bactériologique et sérotypage. Le critère d'évaluation principal était l'effet protecteur vis-à-vis du premier épisode d'otite moyenne aiguë provoquée par un pneumocoque de sérotype vaccinal. L'analyse a été effectuée per protocole.*

Résultats. *Durant la période allant de 2 semaines après la troisième dose à l'âge de 24 à 27 mois, 333 épisodes cliniques d'otite moyenne aiguë ont été enregistrés dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D (n = 2 455) et 499 épisodes dans le groupe témoin (n = 2 452), soit une réduction significative (33,6 % [IC 95 % 20,8 à 44,3]) de l'incidence globale des otites moyennes*

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

caused by pneumococcal vaccine serotypes (52.6% [35.0–65.5] for the first episode and 57.6% [41.4–69.3] for any episode). Efficacy was also shown against episodes of acute otitis media caused by non-typable H influenzae (35.3% [1.8–57.4]). The vaccine reduced frequency of infection from vaccine-related cross-reactive pneumococcal serotypes by 65.5%, but did not significantly change the number of episodes caused by other non-vaccine serotypes.

Interpretation *These results confirm that using the H influenzae-derived protein D as a carrier protein for pneumococcal polysaccharides not only allowed protection against pneumococcal otitis, but also against acute otitis media due to non-typable H influenzae. Whether this approach would also allow improved protection against lower respiratory tract infections warrants further investigation.*

[Texte principal]

Introduction

Acute otitis media is one of the most commonly diagnosed childhood infections, not only in the USA where it accounts for more than 20 million visits to a paediatrician every year, but also elsewhere in the industrialised world and in developing countries. The disease is most prevalent in children younger than 2 years. Although acute otitis media is usually clinically mild, it can result in complications such a conductive hearing loss. The two leading bacterial pathogens that cause the infection are Streptococcus pneumoniae and non typable Haemeophilus influenzae. These two pathogens are also recognised to be a major cause of lower respiratory tract infections. In the Czech Republic, where part of this efficacy study was done, S pneumoniae was shown to represent 46% and H influenzae 17% of all bacterial acute otitis media isolates in children younger than 2 years. Recurrent acute otitis media is also the main indication for ventilation tube placement in the study areas, followed by poor response to antibiotics.

(…)

In our study, we investigated the efficacy against acute otitis media of a novel candidate pneumococcal vaccine containing 11 different polysaccharide serotypes, each conjugated to a recombinant non-lipidated form of protein D as carrier protein. Protein D is a 42 kD cell-surface lipoprotein of H influenzae and has induced protection against non-typable H influenzae otitis media in rat and chinchilla models. However, protein D is high-

aiguës. L'efficacité du vaccin a été mise en évidence pour les épisodes d'otite moyenne aiguë provoqués par les pneumocoques de sérotype vaccinal (52,6 % [35,0 à 65,5 %] pour le premier épisode et 57,6 % [41,4 à 69,3] pour n'importe quel épisode). L'efficacité a aussi été mise en évidence pour les épisodes d'otite moyenne aiguë provoqués par un H. influenzae non typable (35,3 % [1,8 à 57,4]). Le vaccin a réduit de 65,5 % la fréquence des infections par les pneumocoques de sérotype vaccinal, mais n'a pas changé significativement le nombre d'épisodes provoqués par d'autres sérotypes, non vaccinaux.

Interprétation. *Ces résultats confirment qu'utiliser la protéine D dérivée d'H. influenzae comme protéine porteuse pour les polysaccharides pneumococciques a permis non seulement une protection contre les otites pneumococciques mais aussi contre les otites moyennes aiguës causées par des H. influenzae non typables. D'autres recherches sont justifiées, pour savoir si cette approche permettrait une protection accrue contre les infections respiratoires basses.*

[Texte principal]

Introduction

L'otite moyenne aiguë est une des infections de l'enfance les plus communément diagnostiquées, non seulement aux USA, où elle représente plus de 20 millions de consultations chez un pédiatre chaque année, mais aussi partout ailleurs dans le monde industrialisé et dans les pays en développement. La maladie a une prévalence plus élevée chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Quoique l'otite moyenne aiguë soit habituellement cliniquement bénigne, elle peut aboutir à des complications telles qu'une surdité de transmission. Les deux bactéries pathogènes les plus fréquemment en cause dans cette infection sont Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae non typable. Ces deux pathogènes sont aussi reconnus comme une cause majeure d'infections respiratoires basses. En République tchèque où une partie de cet essai d'efficacité a été réalisée, chez les enfants de moins de 2 ans atteints d'otite moyenne aiguë bactérienne, S. pneumoniae a été présent dans 46 % des isolements et H. influenzae dans 17 %. L'otite moyenne aiguë récidivante est aussi la principale indication de pose d'aérateurs transtympaniques dans les régions où a été réalisé l'essai, suivie par une mauvaise réponse aux antibiotiques.

(…)

Dans notre essai, nous avons étudié l'efficacité vis-à-vis de l'otite moyenne aiguë d'un nouveau vaccin pneumococcique contenant 11 sérotypes polysaccharidiques différents, chacun d'entre eux étant conjugué à une forme recombinante non lipidique de la protéine D en tant que protéine porteuse. La protéine D est une lipoprotéine de 42 kD à la surface cellulaire

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ly conserved in both encapsulated and non-encapsulated H influenzae strains and therefore has the potential to provide protection against any H influenzae strain that causes otitis media.

Methods

Study design and participants

This randomised double-blind study was designed to assess the efficacy of the candidate vaccine in prevention of acute otitis media caused by pneumococci and non-typable H influenzae, and the effect on the overall burden of disease. (…)

Vaccines and vaccinations

(…) Participants were randomly assigned into two groups to receive four doses of either protein D conjugate vaccine or hepatitis A vaccine by intramuscular injection at ages of about 3, 4, 5 and 12-15 months [NDLR : sur le choix du vaccin hépatite A comme comparateur, lire l'exercice N° 4 des *Lectures critiques Prescrire*].

The concomitant hexavalent diphteria-teranus-3- component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus types 1, 2 and 3, H influenzae type b (DTPa-HBV-IPV/Hib) vaccine (Infanrix hexa) was offered free of charge to all study participants, followed by a booster dose at age 15-18 months.

Procedures

Vaccination visits were scheduled for all participants at around the ages of 3, 4, 5, 12-15 months and 15-18 months. Efficacy follow-up started on the day of the first dose for study vaccine (for the intention-to-treat cohort analysis) or 2 weeks after the third vaccine dose (for the per protocol analysis) and continued until 24-27 months of age. (…)

Statistical analysis

Analysis of this trial strictly adhered to a detailed report and analysis plan that was established before unmasking. The primary endpoint was protective efficacy against the first episode of acute otitis media caused by vaccine pneumococcal serotypes. The main secondary endpoint was protective efficacy against the first episode of acute otitis media caused by non-typable H influenzae. The primary efficacy analysis was based on the per protocol analysis of the time since entry in the efficacy follow-up until the first acute otitis media event. (…)

d'H. influenzae, qui a induit une protection contre les otites moyennes à H. influenzae non typable chez le rat et le chinchilla. De plus, la protéine D est très conservée, à la fois chez les souches encapsulées et non encapsulées d'H. influenzae. Elle a donc le potentiel de conférer une protection contre toutes les souches d'H. influenzae à l'origine d'otites moyennes.

Méthodes

Conception et participants à l'essai

Cet essai randomisé en double aveugle a été conçu pour tester l'efficacité du vaccin candidat en prévention des otites moyennes aiguës causées par les pneumocoques ou par les H. influenzae non typables, et l'effet sur la charge de morbidité globale. (…)

Vaccins et vaccinations

(…) Les participants ont été répartis par tirage au sort en deux groupes pour recevoir quatre doses, soit du vaccin conjugué à la protéine D, soit du vaccin hépatite A par injection intramusculaire, aux âges de 3, 4, 5 et 12 à 15 mois environ [NDLR : sur le choix du vaccin hépatite A comme comparateur, lire l'exercice N° 4 des *Lectures critiques Prescrire*].

La vaccination concomitante par le vaccin hexavalent diphtérie - tétanos - coqueluche acellulaire à 3 composants - hépatite B - poliovirus types 1, 2 et 3 inactivés - H. influenzae type b (vaccin DTPa-HBV-IPV/Hib) (Infanrix hexa°) a été proposée gratuitement à tous les participants de l'essai, avec une dose de rappel à l'âge de 15 mois à 18 mois.

Procédures

Les séances pour vaccination ont été programmées pour tous les participants aux âges de 3, 4, 5, 12-15 et 15-18 mois environ. Le suivi de l'efficacité a commencé le jour de la première dose de vaccin (pour l'analyse en intention de traiter) ou 2 semaines après la troisième dose de vaccin (analyse per protocole) et s'est poursuivi jusqu'à l'âge de 24 mois à 27 mois. (…)

Analyse statistique

L'analyse statistique de cet essai a suivi de manière stricte un plan détaillé de recueil et d'analyse qui avait été établi avant la levée de l'aveugle. Le critère d'évaluation principal a été l'effet protecteur vis-à-vis du premier épisode d'otite moyenne aiguë causé par un pneumocoque de sérotype vaccinal. Le principal critère d'évaluation secondaire a été l'effet protecteur contre le premier épisode d'otite moyenne aiguë causée par un H. influenzae non typable. L'analyse principale d'efficacité a été basée sur l'analyse per protocole du délai entre la date d'entrée dans le suivi de l'efficacité et la survenue du premier épisode d'otite moyenne aiguë. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Results

4968 infants were enrolled between Oct. 30, 2000 and Sept 6, 2002. Table 1 shows demographic characteristics and risk factors for the two groups.

A total of 366 clinical episodes of acute otitis media were reported in the protein D conjugate group and 553 in the control group. Of these, 333 in the protein D conjugate group and 499 in the control group were recorded during the per-protocol follow-up. The overall incidence of acute otitis media was 83.3 episodes per 1000 person-years of follow-up in the protein D conjugate group versus 125.2 episodes per 1000 person-years of follow-up in the control group.

Table 2 shows the data for the primary endpoint and the first secondary endpoint of the study. The vaccine efficacy against the first episode of acute otitis media caused by vaccine pneumococcal serotypes was 52.6% in both the per-protocol (p value=0.0156) and the intention-to-treat (p value=0.0104) cohorts. The vaccine efficacy against the first episode of acute otitis media caused by non-typable H influenzae was above 30% in both cohorts, but was only significant in the intention-to-treat cohort (p=0.0456). The efficacy against the first episode of acute otitis media caused by vaccine pneumococcal serotypes or non-typable H influenzae persisted for at least 18 months. (…)

No increase in pneumococcal acute otitis media caused by other non-vaccine serotypes or other bacterial pathogens (M catarrhalis, group A streptococci, and S aureus) was recorded over the study period, whereas episodes of acute otitis media with negative middle-ear fluid culture were reduced by 23% (post-hoc analysis). Other interesting but statistically not significant findings were the 60.3% reduction in the number of infants with ventilation tube placement (95% CI -26.7 to 87.5; ten infants given vaccine in the control group vs four in the protein D conjugated group), and the 56% reduction in the occurrence of recurrent episodes of acute otitis media (-1.9 to 80.7; 18 controls vs eight in the protein D conjugate group).
(…) »

1- Prymula R et coll. “Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study” *Lancet* 2006 ; **367** : 740-748.

Résultats

4 968 enfants ont été inclus entre le 30 octobre 2000 et le 6 septembre 2002. Le tableau 1 montre les caractéristiques démographiques et les facteurs de risque des deux groupes.
Au total, 366 épisodes cliniques d’otite moyenne aiguë ont été rapportés dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D, et 553 dans le groupe témoin. Parmi ceux-ci, 333 épisodes dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D et 499 dans le groupe témoin ont été enregistrés durant la période de suivi per protocole. Dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D, l’incidence globale des otites moyennes aiguës a été de 83,3 épisodes pour 1 000 personnes-année de suivi, versus 125,2 épisode pour 1 000 personnes-année de suivi dans le groupe témoin.
Le tableau 2 montre les données correspondant au critère principal d’évaluation et au critère secondaire de l’essai. Le vaccin a eu une efficacité de 52,6 % pour prévenir le premier épisode d’otite moyenne aiguë causée par un pneumocoque de sérotype vaccinal, à la fois pour l’analyse per protocole (p = 0,0156) et pour l’analyse en intention de traiter (p = 0,0104). L’efficacité du vaccin vis-à-vis du premier épisode d‘otite moyenne aiguë causé par un H. influenzae non typable a été supérieure à 30 % pour les deux populations, mais elle a été significative seulement pour la population en intention de traiter (p = 0,0456). L’efficacité vis-à-vis du premier épisode d’otite moyenne aiguë causée par un pneumocoque de sérotype vaccinal ou par un H. influenzae non typable a persisté durant au moins 18 mois. (…)
Aucune augmentation des otites moyennes aiguës causées par d’autres sérotypes non vaccinaux ou d’autres bactéries pathogènes (M. catarrhalis, streptocoques du groupe A et S. aureus) n’a été enregistrée durant la période de l’essai, tandis que les épisodes d’otite moyenne aiguë avec culture négative de l’épanchement de l’oreille moyenne ont été réduits de 23 % (analyse post-hoc). D’autres résultats intéressants mais statistiquement non significatifs ont été : une réduction de 60,3 % du nombre d’enfants avec aérateurs transtympaniques (IC 95 % : - 26,7 à + 87,5 ; 10 enfants ayant reçu le vaccin du groupe témoins versus quatre dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D) et une réduction de 56 % de la survenue de récidives d’otite moyenne aiguë (- 1,9 à + 80,7 ; 18 témoins versus huit dans le groupe vaccin conjugué à la protéine D).
(…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Table 1: Demographic characteristics and acute otitis media risk factors for vaccinated infants (per protocol cohort)

	Pneumococcal vaccine (protein D conjugate)	Control vaccine (hepatitis A)
Number of patients	2455	2452
Sex (male)	51.2%	49.8%
Mean age at vaccination (years) Dose 1 (weeks, SD)	14.1 (2.75)	14.1 (2.75)
Dose 2 (weeks, SD)	18.9 (3.01)	18.9 (3.03)
Dose 3 (weeks, SD)	23.8 (3.34)	23.7 (3.34)
Dose 4 (months, SD)	12.3 (0.60)	12.3 (0.64)
Breast feeding for >1 month	84.1%	83.7%
Mean number of children in the household	1.4 (0.64)	1.4 (0.67)
Exposure to children outside the household for a least 2 days per week	52.2%	51.4%

Table 2 : Protective efficacy of pneumococcal protein D conjugate vaccine for time to first occurrence of acute otitis media during per-protocol and intention-to-treat follow-up

	Pneumococcal vaccine		Control vaccine		Vaccine efficacy % (95%CI)
	Number of children	Incidence per 1000 person-years	Number of children	Incidence per 1000 person-years	
Per protocol cohort	2455		2452		
Vaccine pneumococcal serotypes	57	14.4	118	30.4	52.6% (35.0 to 65.5)
Non-typable *H influenzae*	39	9.8	56	14.2	31.1% (-3.7 to 54.2)
Intention-to-treat cohort	2489		2479		
Vaccine pneumococcal serotypes	64	14.2	132	29.8	52.6% (36.1 to 64.9)
Non-typable *H influenzae*	43	9.5	63	14.0	32.7% (0.77 to 54.3)

Table 3 : Protective efficacy of pneumococcal protein D conjugate vaccine for any episode of acute otitis media during per-protocol follow-up [extraits]

	Number of episodes		Vaccine efficacy		p (Cox)
	Pneumococcal vaccine (N=2455)	Control vaccine (N=2452)	%	95% CI	
Clinical episodes	333	499	33.6	20.8 to 44.3	<0.001
Vaccine pneumococcal serotypes					
All eleven serotypes combined	60	141	57.6	41.4 to 69.3	<0.001
Non-typable *H influenzae*	41	63	35.3	1.8 to 57.4	0.041

Tableau 1 : caractéristiques démographiques et facteurs de risque d'otite moyenne aiguë pour les enfants vaccinés (population per protocole)

	Vaccin pneumococcique (conjugué à la protéine D)	Vaccin témoin (hépatite A)
Nombre de patients	2 455	2 452
Sexe (garçons)	51,2 %	49,8 %
Age moyen à la vaccination (années) Dose 1 (semaines, ET)	14,1 (2,75)	14,1 (2,75)
Dose 2 (semaines, ET)	18,9 (3,01)	18,9 (3,03)
Dose 3 (semaines, ET)	23,8 (3,34)	23,7 (3,34)
Dose 4 (mois, ET)	12,3 (0,60)	12,3 (0,64)
Allaitement pendant plus de 1 mois	84,1 %	83,7 %
Nombre moyen d'enfants à la maison	1,4 (0,64)	1,4 (0,67)
Contacts avec des enfants hors de la maison pendant au moins 2 jours par semaine	52,2 %	51,4 %

Tableau 2 : effet protecteur du vaccin pneumococcique conjugué à la protéine D en termes de délai avant le premier épisode d'otite moyenne aiguë durant le suivi per protocole et en intention de traiter

	Vaccin pneumocoque		Vaccin témoin		Efficacité vaccinale % (IC 95 %)
	Nombre d'enfants	Incidence pour 1 000 personne-années	Nombre d'enfants	Incidence pour 1 000 personne-années	
Population per protocole	2 455		2 452		
Pneumocoque de sérotype vaccinal	57	14,4	118	30,4	52,6 % (35,0 à 65,5)
H. influenzae non typable	39	9,8	56	14,2	31,1 % (-3,7 à 54,2)
Population en intention de traiter	2 489		2 479		
Pneumocoque de sérotype vaccinal	64	14,2	132	29,8	52,6 % (36,1 à 64,9)
H. influenzae non typable	43	9,5	63	14,0	32,7 % (0,77 à 54,3)

Tableau 3 : effet protecteur du vaccin pneumococcique conjugué à la protéine D sur la survenue de l'ensemble des épisodes d'otite moyenne aiguë durant le suivi per protocole [extraits]

	Nombre d'épisodes		Efficacité vaccinale		p (Cox)
	Vaccin pneumocoque (N=2 455)	Vaccin témoin (N=2 452)	%	IC 95 %	
Épisodes cliniques	333	499	33,6	20,8 à 44,3	< 0,001
Pneumocoque de sérotype vaccinal					
Les onze sérotypes combinés	60	141	57,6	41,4 à 69,3	< 0,001
H. influenzae non typable	41	63	35,3	1,8 à 57,4	0,041

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Questions

Question n° 1

À quelle(s) question(s) cherche à répondre cet essai ?

Question n° 2

Quel est le critère d'évaluation principal dans cet essai ? Ce critère est-il suffisant pour apporter une réponse à la (ou aux) question(s) posée(s) ?

Question n° 3

Il manque dans le tableau 1 une information utile pour s'assurer que les autres vaccins proposés aux participants n'ont pas introduit un biais faussant les résultats du principal critère secondaire d'évaluation. Quelle est cette information manquante ?

Question n° 4

Dans cet essai, qu'est-ce qui différencie l'analyse per protocole et l'analyse en intention de traiter ?

Question n° 5

Le résultat du principal critère d'évaluation secondaire prévu au protocole est-il correctement rapporté dans le résumé ?

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai a été conçu pour tester l'efficacité d'un *vaccin pneumococcique conjugué à 11 valences* en prévention des otites moyennes aiguës causées par les pneumocoques ou un *Haemophilus influenzae* non typable et évaluer l'effet sur « *la charge de morbidité globale* », c'est-à-dire son utilité en termes de santé publique.

Question n° 2

Le critère d'évaluation principal est l'effet protecteur vis-à-vis du premier épisode d'otite moyenne aiguë causée par un pneumocoque de sérotype vaccinal. Ce critère n'est pas suffisant pour répondre à la question posée. Il n'évalue pas l'effet protecteur du *vaccin pneumococcique conjugué à 11 valences* vis-à-vis de l'ensemble des otites causées par des pneumocoques, quel que soit leur sérotype, ni vis-à-vis des otites causées par un *H. influenzae* non typable. Ce critère n'évalue pas non plus l'effet du vaccin en termes de santé publique.

Question n° 3

Il manque le nombre d'enfants ayant reçu le vaccin hexavalent dans chaque groupe. D'après le paragraphe "vaccins et vaccinations", ce vaccin a été proposé à tous les participants. On ne sait pas si, par hasard, il a été plus fréquemment accepté dans un des groupes. Or, on ne peut exclure a priori qu'une vaccination concomitante par six autres vaccins ait une influence, positive ou négative, sur l'efficacité du *vaccin pneumococcique conjugué*. Si le nombre d'enfants ayant reçu ce vaccin hexavalent est différent entre les groupes, cela est susceptible d'introduire un biais.

Question n° 4

Dans l'analyse per protocole, le suivi ne concerne que les enfants ayant reçu les 3 doses vaccinales et ce suivi débute 15 jours après l'injection de cette troisième dose. L'analyse en intention de traiter porte sur tous les enfants ayant reçu une première dose de vaccin et le suivi débute le jour de cette injection.

Question n° 5

Le résumé ne rapporte pas correctement le résultat du principal critère d'évaluation secondaire prévu au protocole. D'après le paragraphe "analyse statistique", ce critère est l'effet protecteur contre le premier épisode d'otite moyenne aiguë causée par un *H. influenzae* non typable, selon l'analyse per protocole. D'après le tableau 2, cet effet protecteur est 31,1 %. L'efficacité vis-à-vis des otites à *H. influenzae* rapportée dans le résumé est : 35,3 %. D'après le tableau 3, cela correspond à l'efficacité, non pas sur le premier épisode, mais sur l'ensemble des épisodes d'otite moyenne aiguë causés par un *H. influenzae* non typable, selon l'analyse per protocole.

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur les questions 1 et 2. Un essai bien conçu cherche principalement à répondre à une seule question, bien formulée. Ici les investigateurs ont cherché à répondre à 3 questions à la fois : efficacité préventive vis-à-vis des otites moyenne aiguës causées par les pneumocoques, efficacité vis-à-vis des otites moyennes aiguës causées par *H. influenzae* non typable et effet sur « *la charge de morbidité globale* ». Ce dernier objectif est formulé de manière très vague. Il aurait fallu exprimer plus précisément ce qui était recherché : diminution de l'incidence des otites moyennes aiguës, quel que soit le germe ? Moindre recours aux aérateurs transtympaniques ? Diminution de l'incidence des pertes auditives sur le long terme ?
Le principal critère d'évaluation choisi pour cet essai vise à vérifier l'efficacité du vaccin, et non pas son utilité. Pour le clinicien, il aurait été plus pertinent de prendre comme critère principal d'évaluation l'incidence de l'ensemble des otites moyennes aiguës, ou l'incidence des otites moyennes aiguës amenant à une antibiothérapie, ou l'incidence des otites moyennes aiguës compliquées, quel que soit le germe en cause.

Commentaire de la Rédaction sur la question 3. La randomisation a pour objectif de constituer des groupes de composition similaire, afin d'éviter qu'un facteur (autre que l'intervention) connu ou inconnu modifiant la réponse au traitement soit plus fréquent dans un groupe. Cependant, même lorsque la randomisation est correctement effectuée, il arrive que, par le seul fait du hasard, une caractéristique modifiant potentiellement la réponse au traitement soit plus fréquente dans un groupe. Mieux vaut vérifier que les principales caractéristiques connues susceptibles d'influencer la réponse au traitement sont réparties de manière égale dans les deux groupes.

Commentaire de la Rédaction sur la question 4. L'analyse en intention de traiter analyse tous les patients randomisés dans leur groupe initial, quels que soient le traitement effectivement reçu et le respect du protocole. L'analyse per protocole analyse uniquement les patients qui ont été traités conformément au protocole.
En pratique, un certain nombre d'enfants ne vont pas recevoir le programme de vaccination complet pour de multiples raisons, dont certaines sont importantes pour évaluer correctement la balance bénéfices-risques de la vaccination : abandon en cours de vaccination pour effets indésirables, abandon parce que survient un épisode d'otite après la première ou la deuxième injection qui conduit les parents à penser que le vaccin est inefficace. L'analyse en intention de traiter prend en compte ces enfants, alors que l'analyse per protocole ne le fait pas. L'exclusion de ces enfants de l'analyse per protocole est susceptible d'introduire des biais et d'aboutir à des groupes de composition différente.

Commentaire de la Rédaction sur la question 5. Le résumé d'un compte rendu d'essai est souvent la seule partie qui sera lue. Le choix des résultats mis en avant dans le résumé n'est pas anodin. La tentation est grande de mettre en avant les résultats les plus favorables. Ici, les auteurs ont préféré remplacer le résultat du principal critère d'évaluation secondaire, qui n'était pas statistiquement significatif (son intervalle de confiance inclut la valeur zéro), par un résultat ayant l'apparence d'une significativité statistique (p = 0,041).

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 32 : **Un vaccin, pour quoi faire ?**

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Qu'un vaccin soit efficace ne signifie pas obligatoirement qu'une vaccination généralisée soit utile. Ici, d'après un critère secondaire d'évaluation, le vaccin semble diminuer l'ensemble des épisodes cliniques d'otite moyenne aiguë parmi les enfants vaccinés. Mais ce n'est pas le critère d'évaluation principal de l'essai. Et on ne sait pas si le vaccin protège des formes compliquées d'otites, ni des infections invasives à pneumocoque : méningites, pneumonies avec bactériémie. On souhaiterait aussi que ce vaccin à 11 valences soit comparé au vaccin existant à 7 valences, pour évaluer ce qu'il apporte de plus, en termes de santé publique.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Vaccination contre le pneumocoque : efficace chez les enfants de moins de 2 ans" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 528.
- Prescrire Rédaction "Gamberges - remue-méninges : poudre aux yeux" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 166.
- Prescrire Rédaction "Vaccination des nourrissons avec le vaccin pneumococcique conjugué : à proposer dès l'âge de 2 mois pour tous les nourrissons" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 509-515 + **28** (300) : II.
- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,6,8,13,14,17,18.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 19/01/2022
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement