

L'otite moyenne aiguë de l'enfant en 2020

R. Cohen, unité petits nourrissons, CHI Créteil, GRC Gemini, Université Paris-Est-Créteil, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie, Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) et Association clinique et thérapeutique du Val-de-Marne (ACTIV), A. Werner, AFPA, A. Sellam, service de pédiatrie, hôpital Jean-Verdier, Bondy, ACTIV, F. Vié Le Sage, GPIP et AFPA

L'otite moyenne aiguë (OMA) est à la fois l'un des motifs les plus fréquents de consultation en pédiatrie, la première infection bactérienne tous âges confondus et la première cause de prescription d'antibiotiques chez l'enfant. L'implémentation des vaccins anti-pneumococques conjugués 7 puis 13 valents en France a modifié les profils épidémiologiques, cliniques et évolutifs de cette maladie. L'évolution des résistances bactériennes et la prise en compte de l'impact écologique des prescriptions d'antibiotiques, tant en nombre qu'en qualité, ont considérablement influencé sa prise en charge. De plus, au cours des dernières années, le rôle des biofilms produits par les bactéries impliquées dans les otites a été mis en évidence : ils contribuent à la récurrence et à la chronicité. Des recommandations de traitement des OMA et des autres infections ORL sont disponibles : celles venant du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), de la Société française de pédiatrie (SFP) et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [1] (reprises sans modification significative dans les dernières recommandations de la Haute Autorité de santé [2]), ainsi que celles de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) [3].

CLINIQUE

L'OMA purulente (OMAP) est une maladie complexe qui guérit spontanément dans la majorité des cas (encadré 1) [4]. Cliniquement, elle correspond à l'association (figure 1) :

- de signes fonctionnels (otalgies et ses équivalents) et/ou généraux (fièvre et ses signes associés) d'apparition récente ;
 - d'aspects tympaniques associant :
 - des signes d'inflammation,
 - une opacité tympanique avec un bombement plus ou moins marqué traduisant la présence d'un épanchement.
- Les otites phlycténulaires, les otites bulleuses et les myringites sont classées dans les OMAP (des études montrant

que la microbiologie et l'évolution spontanée sont les mêmes).

Les signes fonctionnels et généraux accompagnant l'otite sont peu spécifiques

(ce sont souvent ceux de la maladie virale respiratoire qui a précédé ou accompagné l'otite) : toux, rhinorrhée, fièvre, irritabilité, diarrhée, vomissements.

1 GUÉRISON SPONTANÉE DES OMAP

Plusieurs études ont comparé traitement antibiotique et placebo dans les OMA. Elles ont fait l'objet de nombreuses méta-analyses [21]. Malheureusement, la méthodologie de la majorité de ces études était insuffisante : critères diagnostiques peu rigoureux, âge des enfants au-delà de deux ans, critères de guérison peu robustes, antibiotiques peu performants. Deux études comportant plusieurs centaines de malades, publiées en janvier 2011 dans le *New England Journal of Medicine* (Hoberman et Tahinen), ont répondu de façon satisfaisante à la question [22, 23] : critères d'inclusion rigoureux, otoscopistes bien formés, uniquement des enfants de moins de trente mois, amoxicilline-acide clavulanique comme antibiotique... Environ 50 % des enfants dans les groupes placebo guérissaient complètement en 10 jours versus 85 % dans les groupes amoxicilline-acide clavulanique.

Quant aux otalgies, elles sont rarement au premier plan avant deux ans, absentes ou traduites par des réveils nocturnes et/ou une irritabilité. Après deux-trois ans, l'otalgie est quasi constante dans les OMAP [5]. Cependant, otalgie n'est pas synonyme d'OMA : les angines, les otites externes, parfois de simples rhinopharyngites peuvent entraîner ces douleurs sans OMA. Enfin, l'OMAP peut se révéler par une otorrhée spontanée. Le tableau I présente les performances diagnostiques des symptômes accompagnant les OMA [6].

L'examen des tympan fait partie intégrante de tout examen clinique pour fièvre ou symptômes respiratoires : les photos présentées page suivante (figure 2) montrent des aspects de tympan normal, d'otite congestive, d'OMAP, d'otite phlycténulaire, d'otite séromuqueuse (OSM), d'otorrhée (toutes ces images ont été prises avec un otoscope connecté sur un smartphone, ce qui souligne la qualité des examens otoscopiques actuels.

L'ensemble des signes cliniques et otoscopiques permet le plus souvent de distinguer les OMA des otites congestives ou des OSM (tableau II) [7], la difficulté la plus importante en pratique étant de différencier les OMAP des otites séreuses présentant une infection virale des voies respiratoires.

Le pourcentage de guérison spontanée varie en fonction de différents facteurs :
 le caractère purulent de l'OMA ;
 mais aussi l'âge, l'importance de la fièvre et de l'otalgie, le caractère unilatéral ou bilatéral, le nombre de récurrences et l'aspect tympanique entre les épisodes d'OMAP (figure 3).

ÉPIDÉMIOLOGIE DES OTITES

Chez le nourrisson sans pathologie sous-jacente, le pic de fréquence des OMA se situe entre six et trente mois [8], conséquence de l'innocence (absence d'immunité antérieure vis-à-vis des pathogènes de l'OMAP), de l'immaturité (réponse immunitaire moins performante) et de l'horizontalité des

Figure 1
Critères diagnostiques des OMAP

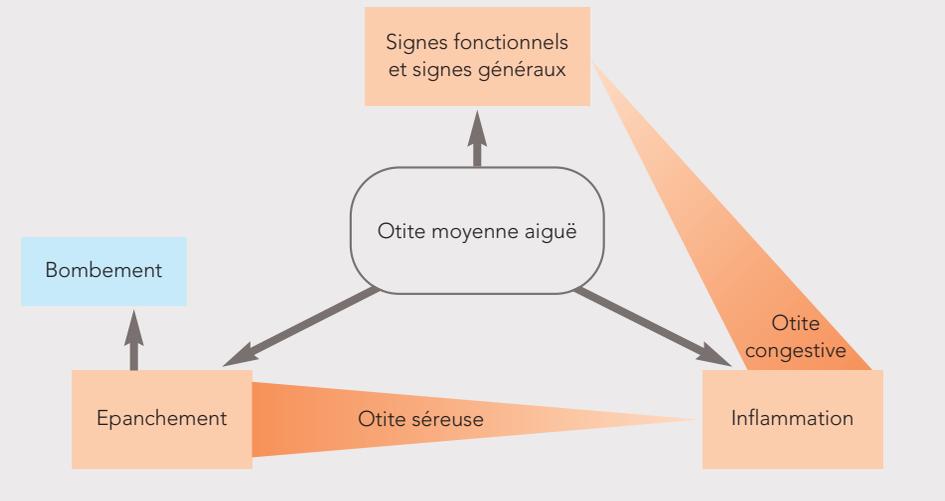


Tableau I
Performances diagnostiques des symptômes cliniques accompagnant l'OMA [6]

Symptômes	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Otalgies	60	92	83	78
Réveils nocturnes	64	51	46	68
Fièvre	69	23	38	53
Rhinite	96	8	41	74
Toux	83	17	40	61

Tableau II
Différences cliniques entre OMAP, OSM et otite congestive [7]

	OMAP	OSM	Otite congestive
Couleur	Blanc, jaunâtre, rouge	Blanc, ambre, gris, bleu	Rouge
Relief	Bombement modéré ou marqué	Normal, rétracté	Normal, rétracté
Transparence	Opaque	Opaque (complètement ou partiellement)	Transparent

trompes d'Eustache liée au jeune âge. Plus de deux tiers des enfants auront une OMA, et environ un tiers présenteront des otites récurrentes (définition clinique : au moins 3 otites en six mois ou 4 en un an) [8].

La fréquence des crèches multiplie par trois le risque d'OMA, et l'allaitement maternel le réduit de façon signi-

ficative (encadré 2). L'implémentation des vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) a réduit l'incidence des OMA d'environ 10 % sur le terrain, mais plus encore celle des otites compliquées, c'est-à-dire récurrentes, s'accompagnant d'échecs de traitement et d'otorrhées ou nécessitant la pose d'aérateurs transtympaniques (encadré 3) [9].

2 FACTEURS DE RISQUE DES OMA

Parmi les facteurs de risque intrinsèques, on peut citer le sexe masculin, la fente palatine, les allergies respiratoires, l'hypertrophie et l'infection chronique des végétations adénoïdes, les déficits immunitaires ainsi que la trisomie 21. Une prédisposition génétique est en outre possible.

Parmi les facteurs de risque extrinsèques, il faut mentionner la fréquentation des crèches, l'alimentation artificielle pendant les premiers mois de vie, l'appartenance à un milieu socio-économique défavorisé ou à une famille nombreuse, une alimentation au biberon en position couchée, l'utilisation de la tétine, la présence d'implants cochléaires, l'exposition à la fumée de tabac.

PATHOGÈNES IMPLIQUÉS DANS LES OTITES MOYENNES AIGÜES PURULENTES

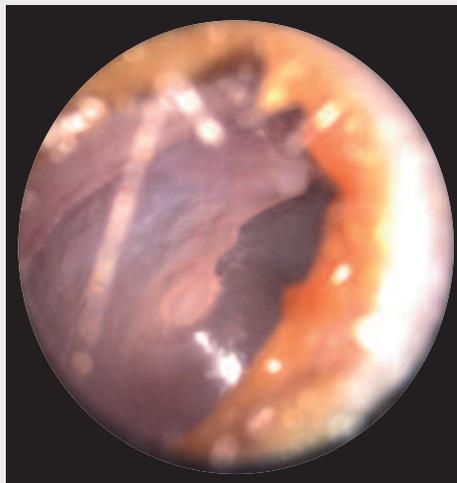
Des virus et des bactéries, seuls ou associés, sont susceptibles d'être impliqués dans les OMA. Parmi les virus dominent le virus respiratoire syncytial et ceux de la grippe, mais on retrouve également de nombreux autres virus respiratoires [10]. Les OMA surviennent le plus souvent entre le deuxième et le quatrième jour des rhinopharyngites virales (figure 4) [11].

Les bactéries impliquées dans les OMA (dites bactéries otopathogènes) sont le pneumocoque (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (quasi exclusivement non typable), *Moraxella catarrhalis* et, à un degré moindre, le streptocoque du groupe A (SGA ou *Streptococcus pyogenes*) (encadré 4).

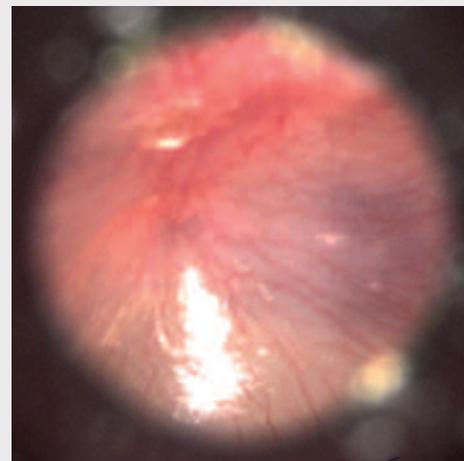
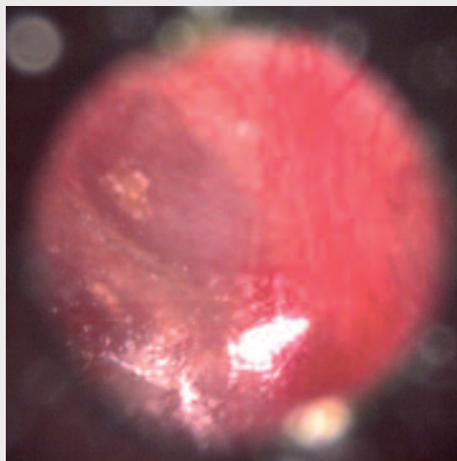
Les otites à pneumocoque sont souvent fébriles (> 38,5 °C) et/ou douloureuses, et touchent plus volontiers les jeunes enfants. Avant l'implémentation des VPC, leur taux de guérison spontanée était considéré comme plus faible que celui des otites à *H. influenzae* [12],

Figure 2
Examen des tympans

Tympans normaux



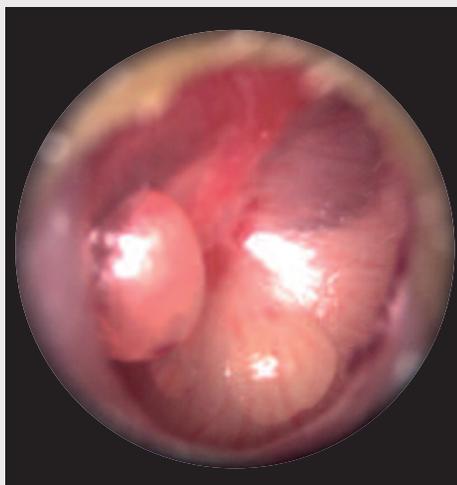
Otite congestive



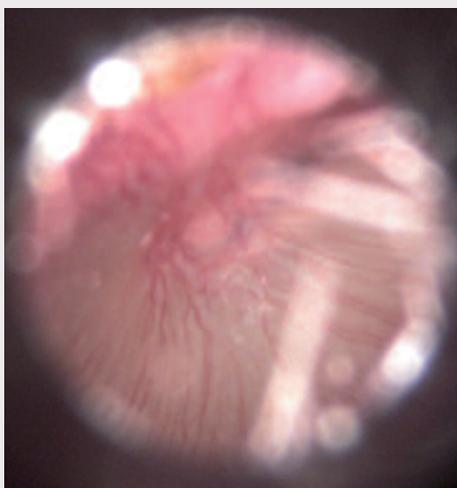
Otite purulente



Otite phlycténulaire



Otite séromuqueuse



Otite moyenne aiguë avec otorrhée



3 IMPACT DES VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES CONJUGUÉS SUR LES OMA

L'implémentation des VPC à 7 puis 13 valences a eu de multiples conséquences sur les OMA :

- réduction de l'incidence plus importante sur le terrain que dans les études comparatives précédant l'autorisation de mise sur le marché. Cette réduction a été théorisée de la façon suivante : les vaccins, en prévenant les otites précoces dues aux sérotypes de pneumocoque qu'ils contiennent, stoppent la cascade évolutive induisant otites récurrentes, échecs de traitement et éventuellement pose d'aérateurs [8];
- réduction du risque de complications infectieuses (bactériémies, mastoïdites, méningites) [20];
- réduction de la part des pneumocoques dans les OMA;
- réduction de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque [18];
- modification du profil clinique : OMA moins fébriles et moins douloureuses; proportionnellement plus de syndromes otite-conjonctivite; moins d'otites récurrentes et moins d'otorrhées [8].

4 OTITE AVEC OTORRHÉE

Avant l'implémentation des VPC, la première espèce bactérienne isolée dans les otorrhées était le pneumocoque. Une étude française réalisée cinq ans après l'introduction du VPC 13 montre que *H. influenzae* est à présent la bactérie la plus fréquemment retrouvée avant l'âge de trois ans, souvent associée à d'autres bactéries, souvent dans des formes récurrentes. C'est l'association amoxicilline-acide clavulanique qui paraît l'antibiothérapie la plus adaptée.

Après trois ans, c'est le SGA qui est l'espèce la plus fréquente. Un TDR sur le pus d'otorrhée permet de le dépister et de prescrire un antibiotique à spectre moins large.

et le pneumocoque était le germe le plus souvent impliqué dans les mastoïdites aiguës ou les bactériémies accompagnant les otites.

Les otites à *H. influenzae* sont la plupart

Figure 3
Facteurs influençant l'évolution des OMA

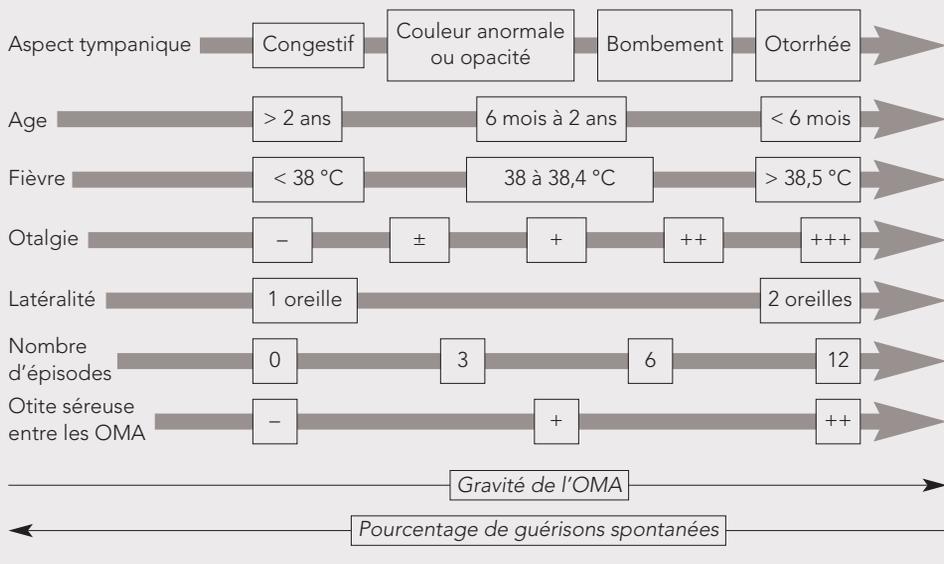
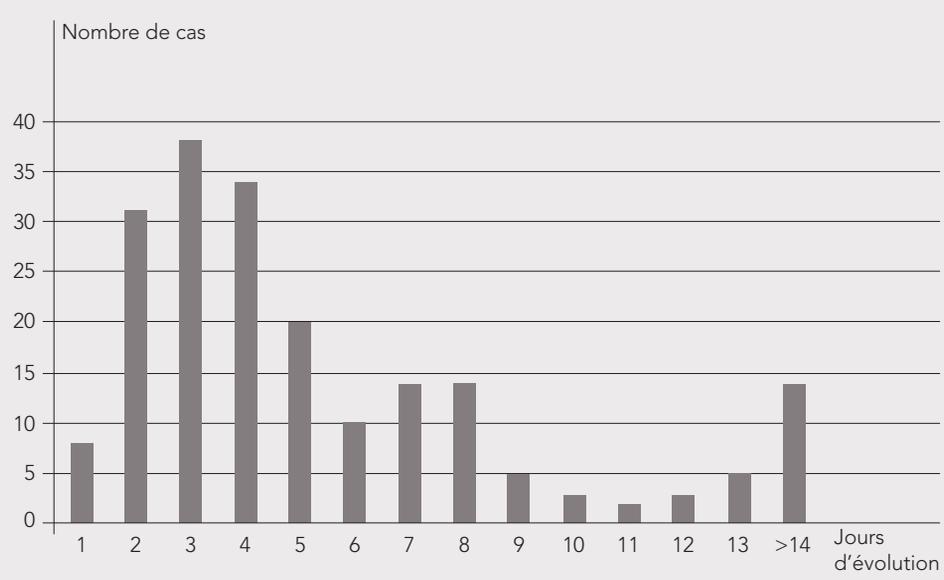


Figure 4
Evolution du risque d'OMA en fonction de la durée d'évolution des rhinopharyngites [6]



du temps peu fébriles, peu douloureuses et souvent accompagnées de conjonctivites purulentes (près d'un quart à un tiers des cas) ; elles touchent volontiers des enfants un peu plus grands [13, 14]. Si elles guérissent spontanément plus fréquemment que les otites à pneumocoque, elles induisent (même les souches sensibles) des formes récidivantes et des échecs de traitement. Par contre, le

risque de mastoïdite aiguë ou de bactériémie est considéré comme nul.

M. catarrhalis est fréquemment associé aux deux autres otopathogènes. Lorsqu'il est seul en cause, il s'agit fréquemment d'otites bénignes guérissant spontanément.

Ces trois espèces bactériennes, aussi bien dans le rhinopharynx que dans l'oreille moyenne en cas d'otite chronique (figures 5

et 6), produisent des biofilms (exo-poly-saccharides), qui les protègent en partie des antibiotiques et des défenses immunitaires [15-17], et s'y multiplient.

Enfin le SGA est responsable, surtout après deux ans, d'otites plutôt agressives, avec douleurs intenses et otorrhée fréquente.

LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES [18]

Le SGA est constamment sensible aux bêta-lactamines avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses. *M. catarrhalis* sécrète presque toujours une bêta-lactamase inhibant l'amoxicilline, mais, du fait de la guérison spontanée des otites qu'il induit, le problème du choix des antibiotiques ne se pose pas.

Pour les *H. influenzae* isolés d'OMA, le pourcentage de souches productrices de pénicillinase était de l'ordre de 20 % ces dix dernières années, et celui des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par modification de la PLP3 (une des protéines liant les pénicillines) était inférieur à 10 %. Dans le premier cas, il s'agit de résistance vraie (les CMI sont augmentées d'un facteur 50 ou 100) ; dans le second, il s'agit d'une sensibilité diminuée (les CMI augmentant d'un facteur 2 à 8), plus marquée pour l'amoxicilline que pour les C3G.

Pour les pneumocoques, une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est retrouvée dans 30 à 40 % des otites : une grande majorité de ces souches reste sensible à l'amoxicilline mais beaucoup moins souvent aux céphalosporines orales. La résistance aux macrolides est de l'ordre de 20 %.

ANTIBIOTHÉRAPIE DE L'OTITE MOYENNE AIGUË [1]

INDICATIONS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Les otites congestives et les OSM ne sont pas des indications à l'antibiothérapie ; seules les OMA la justifient. Bien que, pour la majorité des OMA, l'antibiothérapie réduise la durée et l'intensité

Figure 5
Mécanismes en jeu dans l'apparition de l'OMA

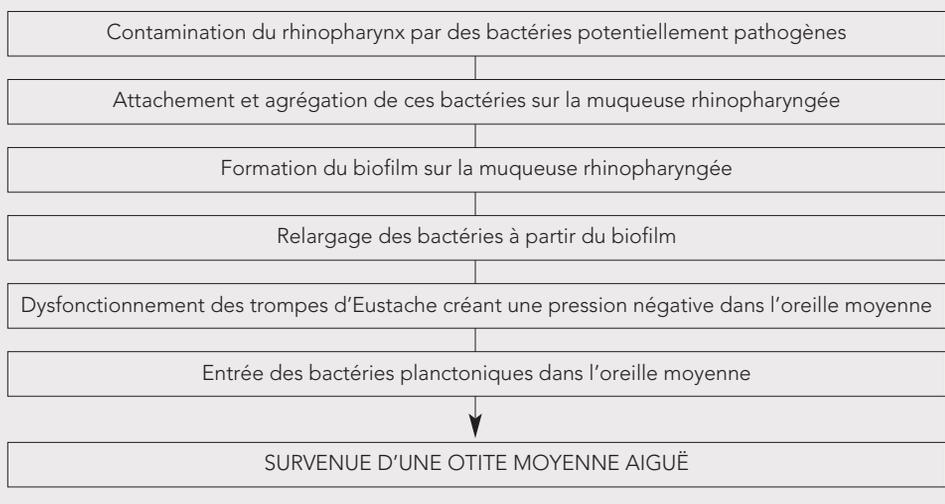
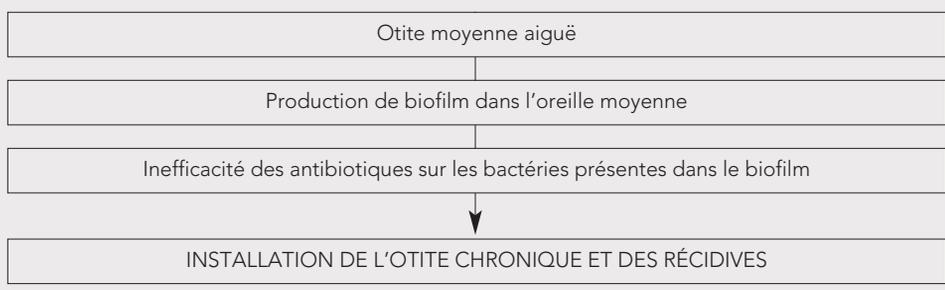


Figure 6
Rôle des biofilms dans les otites moyennes chroniques



des symptômes et augmente le pourcentage d'enfants guéris, elle n'est recommandée d'emblée que chez l'enfant de moins de deux ans.

Chez l'enfant de plus de deux ans :

si la symptomatologie est peu bruyante, l'abstention de toute antibiothérapie est recommandée en première intention. Une réévaluation de l'enfant à 48-72 h sous traitement symptomatique est conseillée ; en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, une antibiothérapie doit être instituée ;

si la symptomatologie est bruyante (fièvre élevée, otalgie intense, otorrhée, otites récidivantes), une antibiothérapie peut être prescrite d'emblée.

CHOIX DES ANTIBIOTIQUES

Le traitement des OMAP étant probabiliste, sans preuve bactériologique, les

deux seules bactéries à prendre en compte sont *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. L'amoxicilline, à la dose de 80-90 mg/kg/j en 2 à 3 prises quotidiennes, est à privilégier en première intention. Elle est en effet la molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et est efficace sur plus de 80 % des *H. influenzae*. Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable. Ils exposent soit à une efficacité moindre (cefprozime, cotrimoxazole), soit à plus d'effets indésirables (amoxicilline-acide clavulanique, cefprozime, cotrimoxazole).

Les antibiotiques suivants peuvent cependant être prescrits dans des situations particulières :

association amoxicilline-acide clavulanique en cas de syndrome otite-

5 DURÉE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES OMAP

De nombreuses études, qui ont fait l'objet de méta-analyses [24], ont comparé deux durées de traitement antibiotique dans les OMA. Cependant, la méthodologie de la majorité de ces études était insuffisante : critères diagnostiques peu rigoureux, enfants âgés de plus de deux ans, critères de guérison peu robustes, antibiotiques testés différents dans les deux bras de l'étude... Trois études en double aveugle comportant plusieurs centaines de malades ont comparé la même molécule pour des durées de traitement de 5 ou 10 jours avec des critères d'inclusion rigoureux et des enfants de moins de deux ans [25-28]. Une durée de 10 jours donne indiscutablement de meilleurs résultats qu'un traitement plus court (13 % de succès supplémentaires, soit près de la moitié du bénéfice attendu de l'antibiothérapie).

conjonctivite (forte probabilité d'infection à *H. influenzae*) ;

cefprozime en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines, ce qui est la situation la plus fréquente (du fait d'une mauvaise acceptabilité et d'une mauvaise observance du traitement, les suspensions de céfuroxime-axétil ne sont plus recommandées).

DURÉE DE TRAITEMENT (encadré 5)

Elle est de 8 à 10 jours chez l'enfant de moins de deux ans, en cas d'otorrhée ou d'otites récidivantes. Au-delà de deux ans, en l'absence d'otorrhée ou de formes récidivantes, 5 jours sont suffisants.

PRISE EN CHARGE DES ÉCHECS DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

L'échec du traitement antibiotique est défini par l'aggravation, la persistance (au-delà de 48 h après le début du traitement antibiotique) ou la réapparition (dans les 4 jours suivant la fin du traitement) des signes fonctionnels ou généraux associés à des signes otoscopiques d'OMAP. Cette éventualité est surtout à envisager chez les enfants de moins de deux ans et justifie alors un changement

d'antibiotique. Le choix de la molécule dépend du traitement initial et de la situation clinique.

Si l'amoxicilline a été le traitement initial, le traitement recommandé (accord professionnel) est :

□ échec en cours de traitement : association amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime ;

□ échec à la fin du traitement : association amoxicilline-acide clavulanique.

En cas de deuxième échec :

□ un avis ORL est recommandé pour juger de l'opportunité d'une paracentèse avec examen bactériologique, lequel permet dans deux tiers des cas d'isoler la bactérie en cause et d'évaluer sa sensibilité aux antibiotiques ;

□ traitement probabiliste en attente du résultat des examens bactériologiques : monothérapie par ceftriaxone (50 mg/kg/j) pour 3 jours.

AUTRES TRAITEMENTS [1, 19]

Les gouttes antalgiques type Otipax® ou Panotile® ont un effet modeste et limité sur la douleur. Un traitement antalgique par voie orale est recommandé en fonction du niveau de douleur :

□ si elle est de faible intensité (EVA < 3 ou EVENDOL < 4), il est recommandé de ne rien prescrire ou de prescrire du paracétamol seul si besoin ;

□ en cas de douleur d'intensité moyenne (EVA entre 3 et 5 ou EVENDOL entre

4 et 7), il est recommandé de prescrire du paracétamol en première intention, complété par de l'ibuprofène en cas d'insuffisance de cette première molécule ;

□ en cas de douleur modérée à intense (EVA entre 5 et 7 ou EVENDOL entre 7 et 10) ou résistante au paracétamol, les AINS sont recommandés en association avec le paracétamol. Lorsqu'ils sont associés, paracétamol et ibuprofène sont idéalement pris simultanément toutes les 6 h. Ils peuvent aussi être administrés en alternance toutes les 3 heures (chaque molécule devant être prise toutes les 6 h). □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article. Leurs liens d'intérêts sont disponibles sur www.infvac.fr et www.transparence.sante.gouv.fr.

Références

[1] SPILF, SFP, GPIP : « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant. Recommandations », novembre 2011, www.infec.tiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf.
 [2] HAS : « Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant de plus de 3 mois », novembre 2016, www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_otite_aigue_enfant_cd-171116.pdf.
 [3] LIEBERTHAL A.S., CARROLL A.E., CHONMAITREE T. et al. : « The diagnosis and management of acute otitis media », 2013; 131 : e964-99.
 [4] PARADISE J.L. : « On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema », *J. Pediatr.*, 1987; 111 : 948-51.
 [5] HEIKKINEN T., RUUSKANEN O. : « Signs and symptoms predicting acute otitis media », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1995; 149 : 26-9.
 [6] UETTI J.M., TÄHTINEN P.A., LAINE M.K. et al. : « Role of nasopharyngeal bacteria and respiratory viruses in acute symptoms of young children », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015; 34 : 1056-62.
 [7] ROSENFELD R.M., SHIN J.J., SCHWARTZ S.R. et al. : « Clinical practice guideline : otitis media with effusion executive summary (update) », *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2016; 154 : 201-14.
 [8] TEELE D.W., KLEIN J.O., ROSNER B.; GREATER BOSTON OTITIS MEDIA STUDY GROUP : « Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater boston : a prospective, cohort study », *J. Infect. Dis.*, 1989; 160 : 83-94.
 [9] DAGAN R., PELTON S., BAKALETZ L., COHEN R. : « Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease », *Lancet Infect. Dis.*, 2016; 16 : 480-92

[10] NOKSO-KOIVISTO J., MAROM T., CHONMAITREE T. : « Importance of viruses in acute otitis media », *Curr. Opin. Pediatr.*, 2015; 27 : 110-5.
 [11] HEIKKINEN T., RUUSKANEN O. : « Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994; 13 : 659-61.
 [12] HOWIE V., PLOUSSARD H., LESTER R. : « Otitis media. clinical and bacteriological correlation », *Pediatrics*, 1970; 45 : 29-35.
 [13] BODOR F., MARCHANT C., SHURIN P., BARENKAMP S. : « Bacterial etiology of conjunctivitis-otitis media syndrome », *Pediatrics*, 1985; 76 : 26-8.
 [14] BINGEN E., COHEN R., JOURENKOVA N., GEHANNO P. : « Epidemiologic study of conjunctivitis-otitis syndrome », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005; 24 : 731-2.
 [15] VERMEE Q., COHEN R., HAYS C. : « Biofilm production by Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media », *BMC Infect. Dis.*, 2019; 19 : 44.
 [16] MIZRAHI A., COHEN R., VARON E. : « Non typable-Haemophilus influenzae biofilm formation and acute otitis media », *BMC Infect. Dis.*, 2014; 14 : 400.
 [17] COTICCHIA J.M., CHEN M., SACHDEVA L., MUTCHNICK S. : « New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children », *Front. Pediatr.*, 2013; 1 : 52.
 [18] RYBAK A., LEVY C., BONACORSI S. et al. : « Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018; 37 : e72-8.
 [19] TRUFFERT E., FOURNIER-CHARRIÈRE E., TRELUYER J.M. et al. : « Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology

(SFORL) : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and pediatric ENT infections », *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 2019; 136 : 289-294.
 [20] COHEN R., COHEN J.F., CHALUMEAU M., LEVY C. : « Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries », *Expert Rev. Vaccines*, 2017; 16 : 625-40.
 [21] VENEKAMP R.P., SANDERS S.L., GLASZIOU P.P. et al. : « Antibiotics for acute otitis media in children », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015; 6 : CD000219.
 [22] HOBBERMAN A., PARADISE J.L., ROCKETTE H.E. et al. : « Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age », *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364 : 105-15.
 [23] TAHTINEN P.A., LAINE M.K., HUOVINEN P. et al. : « A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media », *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364 : 116-26.
 [24] KOZYRSKYJ A., KLASSEN T.P., MOFFATT M., HARVEY K. : « Short-course antibiotics for acute otitis media », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010; 9 : CD001095.
 [25] COHEN R., LEVY C., BOUCHERAT M. : « A multicenter, randomized, double-blind trial of 5 versus 10 days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children », *J. Pediatr.*, 1998; 133 : 634-9.
 [26] COHEN R., LEVY C., BOUCHERAT M. et al. : « Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19 : 458-63.
 [27] HOBBERMAN A., PARADISE J.L., ROCKETTE H.E. et al. : « Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children », *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375 : 2446-56.
 [28] COHEN R., LEVY C., CHALUMEAU M. : « Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media », *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376 : e24.