



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant Argumentaire

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, octobre 2005

Afssaps, 143–147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis cedex, France

Groupe de travail

Pr Perronne Christian, infectiologue, président du groupe, Garches, France, **Dr Galperine Tatiana**, infectiologue, chargée de projet, Garches, France, **Dr Azria René**, généraliste, Vetheuil, France, **Pr Barry Béatrix**, ORL, Paris, France, **Pr Cavallo Jean-Didier**, microbiologiste, Saint-Mandé, France, **Dr Cohen Robert**, pédiatre, Créteil, France, **Pr Olivier Catherine**, pédiatre, Colombes, France, **Dr Polonovski Jean-Michel**, ORL, Le Chesnay, France, **Pr Portier Henri**, infectiologue, Dijon, France, **Dr Wollner Alain**, pédiatre, Nogent-sur-Marne, France, **Pr Chidiac Christian**, infectiologue, Lyon, France, **Dr Dumarcet Nathalie**, Afssaps, France, **Dr Izard Valérie**, HAS, France, **Dr Labouret Nathalie**, Afssaps, France, **Dr Pellanne Isabelle**, Afssaps, France, **M. Nouyrigat Emmanuel**, Afssaps, France

Groupe de lecture

Dr Acquart Bernard, généraliste, Prouvy, France, **Dr Bingen Édouard**, microbiologiste, Paris, France, **Dr Bost-Bru Cécile**, pédiatre, Grenoble, France, **Pr Bourrillon Antoine**, pédiatre, Paris, France, **Pr Choutet Patrick**, infectiologue, Tours, France, **Pr Christmann Daniel**, infectiologue, Strasbourg, France, **Pr Dellamonica Pierre**, infectiologue, Nice, France, **Pr Demoly Pascal**, pneumoallergologue, Montpellier, France, **Dr de Montclos Henri**, microbiologiste, Bourg-en-Bresse, France, **Pr Denoyelle Françoise**, ORL, Paris, France, **Pr Dubreuil Luc**, microbiologiste, Lille, France, **Pr Floret Daniel**, pédiatre, Lyon, France, **Dr Francois Martine**, ORL, Paris, France, **Pr Gehanno Pierre**, ORL, Paris, France, **Dr Grignet Jean-Pierre**, pneumologue, Denain, France, **Dr Guez Stéphane**, immunoallergologue, Bordeaux, France, **Dr Jehl François**, microbiologiste, Strasbourg, France, **Dr Kosowsky Alain**, ORL, Saint-Paul-la-Réunion, France, **Pr Klossek Jean-Michel**, ORL, Poitiers, France, **Dr Lagarde Jacques**, généraliste, L'Isle-Jourdain, France, **Pr Leport Catherine**, infectiologue, Paris, France, **Dr Nallet Emmanuel**, ORL, Pointe-à-Pitre, France, **Dr Piperno Daniel**, pneumologue, Lyon, France, **Pr Raffi François**, infectiologue, Nantes, France, **Dr Rambaud Jacques**, généraliste, Bombas, France, **Dr Rogeaux Yves**, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq, France, **Pr Sanson Le Pors Marie-Josée**, microbiologiste, Paris, France, **Pr Schlemmer Benoît**, réanimateur, Paris, France, **Pr Sterkers Olivier**, ORL, Clichy, France, **Dr Veyssier Pierre**, interniste, Compiègne, France, **Pr Weinbreck Pierre**, infectiologue, Limoges, France, **Dr Zuck Pierre**, pneumologue, Metz, France, **Dr Zuinhedau Charles**, généraliste, Luray, France

Comité de validation

Pr Caulin Charles, président, thérapeutique, Paris, France, **Pr Bergmann Jean-François**, vice-président, thérapeutique, Paris, France, **Pr Vittecoq Daniel**, infectiologue, Paris, France, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché, **Pr Bouvenot Gilles**, thérapeutique, Marseille, France, président de la commission de la transparence, **Pr Caron Jacques**, pharmacologue, Lille, France, président de la commission de pharmacovigilance, **Pr Jolliet Pascale**, pharmacologue, Nantes, France, présidente de la commission de la publicité, **Pr Ambrosi Pierre**, cardiologue, Marseille, France, **Dr Atlan Pierre**, généraliste, Paris, France, **Pr Bannwarth Bernard**, pharmacologue, Bordeaux, France, **Dr Camelli Bruno**, généraliste, Paris, France, **Dr Cucherat Michel**, pharmacologue, Lyon, France, **Pr Diquet Bertrand**, pharmacologue, Angers, France, **Dr Gueyffier François**, cardiologue, Lyon, France, **Dr Le Roux Gérard**, généraliste, Épinay-sous-Sénart, France, **Dr Lievre Michel**, pharmacologue, Lyon, France, **Pr Petit Michel**, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen, France, **Dr Reveillaud Olivier**, généraliste, Bièvres, France, **Pr Riché Christian**, pharmacologue, Brest, France, **Dr Tremolieres François**, infectiologue, Mantes-la-Jolie, France, **Pr Trouvin Jean-Hugues**, Afssaps, France, **Dr Wong Olivier**, généraliste, Paris, France

Méthode générale

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qu'il est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (otorhinolaryngologie, pneumologie, pédiatrie, infectiologie, microbiologie), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique diverse, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Société française de microbiologie, Société française d'otorhinolaryngologie, Société française de pédiatrie, Société nationale française de médecine interne, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Société de pneumologie de langue française, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 2000.

La recherche bibliographique automatisée était fondée sur les mots clés suivants :

Antibacterial agents; Antibiotic agent ; Antibiotique ; Nasopharyngitis; Rhinopharyngitis; Pharyngitis; Tonsillitis; Angine ; Sinusitis; Sinusite ; Adult; Child; Otitis media.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 295 références d'articles originaux, revues de la litté-

ture ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'Anaes (Anaes : Les recommandations pour la pratique clinique — base méthodologique pour leur réalisation en France — 1999 ; guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations — 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. Tableau infra). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique diverse. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'Anaes

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 :	A
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
Analyse de décision fondée sur des études bien menées	
Niveau 2 :	B
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
Études comparatives non randomisées bien menées	
Études de cohorte	
Niveau 3 :	
Études cas-témoin	
Niveau 4 :	C
Études comparatives comportant des biais importants	Faible niveau de preuve scientifique
Études rétrospectives	
Séries de cas	
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de validation des recommandations et références médicales de l'Afssaps.

1. Rhinopharyngite

Les rhinopharyngites représentent un problème de santé publique, du fait de la fréquence des consultations médicales et des prescriptions, des jours d'absentéisme scolaire ou d'arrêt de travail, enfin des coûts induits [1–3].

Les rhinopharyngites sont presque toujours d'origine virale, et pourtant représentent une des toutes premières causes de prescription d'antibiotiques en France chez l'enfant [4]. Un antibiotique était prescrit dans près de 40 % des cas de rhinopharyngite alors qu'aucune étude n'a démontré l'efficacité des antibiotiques dans cette affection, ni en terme de durée de la maladie, ni dans la prévention des complications [1,5]. De ce fait, aucun antibiotique n'a d'AMM dans cette indication.

Il s'agit de la première pathologie infectieuse de l'enfant et de la première cause de consultation en pédiatrie [1,6]. L'incidence de la rhinopharyngite est plus élevée chez l'enfant, particulièrement en âge préscolaire, que chez l'adulte [7,8].

1.1. Étiologies

Les virus sont de très loin les principaux agents pathogènes des rhinopharyngites : rhinovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial (VRS), virus influenza et para-influenza, adénovirus, entérovirus... Plus de 200 virus sont susceptibles d'induire une rhinopharyngite, accompagnée ou non d'autres signes cliniques, respiratoires témoignant de l'atteinte d'une autre partie de l'arbre respiratoire. Ces virus induisent une immunité locale de courte durée qui ne protège pas contre les types hétérologues, et dès lors permet les réinfections avec ces derniers. Le nombre de virus responsables, l'état d'infection ou de réinfection, l'âge, expliquent la variabilité du tableau clinique. La contagiosité est grande pour l'ensemble de ces virus, en particulier pour les rhinovirus, le VRS et le virus de la grippe.

Les bactéries retrouvées dans les sécrétions rhinopharyngées (notamment *S. pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus*) font partie de la flore commensale du rhinopharynx de l'enfant [9]. Les mêmes bactéries sont isolées chez l'enfant sain et chez l'enfant présentant une rhinopharyngite. Elles sont mises en évidence par le prélèvement nasopharyngé qui n'a aucun intérêt [10,11].

1.2. Définition clinique et diagnostic

La rhinopharyngite est définie comme une atteinte inflammatoire du pharynx ou des fosses nasales [1]. Elle associe cliniquement rhinorrhée, éternuements–obstruction nasale, fièvre, toux [2,3]. Ces signes ne sont pas constants et peuvent s'associer à d'autres signes respiratoires ou extrarespiratoires.

L'examen clinique trouve une inflammation plus ou moins importante du pharynx, une rhinorrhée antérieure et/ou postérieure qui peut être séromuqueuse, purulente ou mucopurulente. Le caractère purulent de la rhinorrhée et la fièvre ne sont pas synonymes d'infection bactérienne [8,12,13].

En fait, l'objectif essentiel de l'examen clinique est de rechercher une complication (infectieuse ou ventilatoire) et

d'éliminer une autre affection qui pourrait être cause des symptômes, notamment chez l'enfant de moins de six mois.

Une otite moyenne aiguë (OMA) congestive est fréquente au cours d'une rhinopharyngite. D'origine virale, elle n'est pas une indication à l'antibiothérapie. La persistance de fièvre ou de symptômes doit faire réexaminer les tympans (cf. chapitre 5).

1.3. Évolution

C'est une pathologie bénigne, d'évolution spontanément favorable en sept à dix jours dans la grande majorité des cas [14]. Du fait de la diversité des agents pathogènes impliqués et de la diversité des sujets touchés, l'histoire naturelle des rhinopharyngites est variable. Cependant la fièvre dépasse rarement trois jours [15], et la rhinorrhée et la toux se prolongent dans moins de 10 % des cas au-delà d'une semaine [14]. L'existence à un moment de l'évolution d'une rhinorrhée mucopurulente ou purulente est habituelle [8]. Ainsi, le caractère puriforme de la rhinorrhée et l'existence d'une fièvre (dans les délais normaux d'évolution de la rhinopharyngite) ne sont pas synonymes d'infection ou de surinfection bactérienne.

Les complications sont surtout bactériennes chez l'enfant. Elles sont rares chez l'adulte. Les complications sont le plus souvent bénignes et aucune étude n'a démontré qu'elles étaient prévenues par les antibiotiques. Elles sont dominées par l'otite moyenne aiguë purulente (OMA purulente), la sinusite aiguë et la conjonctivite purulente :

- l'OMA purulente est la complication bactérienne la plus fréquente (7 à 30 % des cas) [14,16] surtout entre six mois et deux ans. Elle peut survenir un jour à deux semaines après le début de la rhinopharyngite, la moitié des OMA purulentes survenant dans les quatre premiers jours, les trois-quarts dans la première semaine [17]. Il est important de souligner en outre que l'aspect congestif du tympan (OMA congestive d'origine virale) est banal au cours d'une rhinopharyngite sans qu'il s'agisse d'une OMA purulente ;
- les sinusites aiguës ou subaiguës purulentes surviennent dans 0,5 à 1 % des cas. Deux entités sont à distinguer : l'ethmoïdite aiguë extériorisée, affection rare et grave, de survenue rapide qui justifie une hospitalisation urgente et la sinusite maxillaire purulente, plus fréquente mais le plus souvent bénigne, qui survient essentiellement après l'âge de trois ans [18,19] (cf. chapitre 4). Son diagnostic doit être évoqué devant des symptômes soit intenses, soit prolongés. En particulier, la persistance de la symptomatologie sans tendance à l'amélioration au-delà de dix jours, doit la faire évoquer [18,20] ;
- les conjonctivites purulentes du nourrisson doivent faire rechercher une OMA purulente à *H. influenzae* d'autant plus qu'il s'agit le plus souvent d'otites peu fébriles et peu douloureuses [21–23].

En pratique, on peut dégager des signes suggérant la survenue d'une complication supposée bactérienne et dont les parents et patients doivent être avertis. Parmi ces signes, peuvent être mis en exergue :

- une fièvre persistante au-delà de trois jours, ou d'apparition postérieure après ce délai ;

- la persistance, sans tendance à l'amélioration, des autres symptômes (toux, rhinorrhée, obstruction nasale) au-delà de dix jours ;
- changement de comportement de l'enfant : une irritabilité, des réveils nocturnes, une otalgie, une otorrhée ;
- une conjonctivite purulente, un œdème palpébral ;
- des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) ;
- une gêne respiratoire.

La possibilité d'une infection respiratoire basse telle qu'une bronchite, bronchiolite ou pneumonie doit être également évoquée et entraîner une réévaluation clinique au moindre doute.

D'autres complications rares (convulsions fébriles), ou exceptionnelles (hyperthermie maligne) sont liées à la fièvre. Elles ne peuvent être considérées comme des complications directes de la rhinopharyngite et n'indiquent en rien une antibiothérapie.

Chez le petit nourrisson, en particulier avant trois mois, l'obstruction nasale peut entraîner une gêne respiratoire ainsi qu'une gêne alimentaire.

1.4. Facteurs de risques de survenue de complication bactérienne

Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier l'évolution naturelle des rhinopharyngites, augmentant l'incidence des complications et en faisant varier le type :

- l'immunodépression ;

- les antécédents d'OMA récidivantes (plus de trois OMA en six mois) [24] ou la présence d'otite séreuse augmentent le risque de survenue d'une OMA purulente [4,25] ;
- la vie en collectivité (crèche collective) augmente l'incidence des rhinopharyngites et lorsqu'un épisode survient, il a une évolution plus prolongée et se complique plus volontiers d'otites [14,26].
- l'âge : le pic d'incidence des OMA purulente se situe entre six mois et deux ans ; après cet âge la fréquence de cette complication diminue très rapidement [6,25]. Chez les enfants de plus de trois ans, la complication la plus fréquente est la sinusite maxillaire.

Le caractère purulent des sécrétions et l'existence d'une fièvre (dans les délais normaux d'évolution de la rhinopharyngite) ne sont pas des facteurs de risque de complications.

1.5. Antibiotiques et rhinopharyngites

1.5.1. Efficacité

Toutes les études disponibles sont concordantes et ne montrent pas de bénéfice des antibiotiques comparativement au placebo sur la symptomatologie (rhinorrhée, fièvre) ni sur la survenue d'otite moyenne aiguë purulente ou d'infection respiratoire basse (Tableau 1) [27–35].

Tableau 1
Rhinopharyngites : essais publiés vs placebo

Référence (année)	N	Méthodologie	Critères d'inclusion	Médicament (durée)	Résultats
Taylor (1977) [30]	197 (deux à dix ans)	Randomisé double insu vs pbo	Infection respiratoire (ni SGA, ni OMA, ni pneumopathie) ambulatoires	Amoxicilline ou cotrimoxazole (cinq jours)	Pas de différence sur le % de guérison, ni sur les symptômes à j4. AB > pbo sur rhinorrhée à j8.
Todd (1984) [31]	142 (enfants > deux mois)	Randomisé double insu vs pbo	Rhinopharyngite purulente	Céphalexine vs céphalexine + décongestionnant vs décongestionnant (cinq à six jours)	Pas de différence sur : rhinorrhée, fièvre au cinquième jour, complications (aggravation des signes, OMA purulente).
Heikkinen (1995) [27]	115 (un à quatre ans)	randomisé double insu vs pbo	Infection respiratoire haute et antécédents d'au moins trois OMA dont une dans les six mois rhinite et/ou toux et/ou fièvre	Amoxicilline + acide clavulanique (sept jours)	Pas de différence sur la survenue de l'OMA purulente (18 % sous AB vs 22 % pbo)
Howie (1970) [28]	829 (20–49 ans)	Randomisé double insu vs pbo	Infection respiratoire haute	Tétracycline (cinq jours)	Pas de différence sur les symptômes (toux, rhinorrhée, expectoration), le nombre de jours d'arrêt de travail ; le taux d'effets indésirables est supérieur sous AB (6,7 vs 1,8 %)
Kaiser (1996) [29]	300 (16–64 ans)	Randomisé double insu vs pbo	Infection respiratoire haute	Amoxicilline + acide clavulanique (cinq jours)	Pas de différence sur le taux de guérison, de persistance ou d'aggravation des symptômes. Chez les 20 % des patients pour qui la culture d'aspiration nasopharyngée est positive (HI, SP, BC) : AB > pbo. 23 % sous AB présentent des effets indésirables digestifs vs 5 % sous pbo
Autret-Leca (2002) [32]	203 (trois mois–trois ans)	Randomisé double insu vs pbo	Infection respiratoire haute	Amoxicilline + acide clavulanique (cinq jours)	Pas de différence entre les deux groupes sur la survenue de l'OMA purulente (9 % sous AB vs 16,2 % pbo)
Bucher HC (2003) [33]	252 (adultes)	Randomisé double insu vs pbo	Rhinopharyngite aiguë	amoxicilline + acide clavulanique (six jours)	Pas de différence sur le délai de guérison, le nombre de jours d'arrêt de travail ou de diminution d'activité ; le taux d'effets indésirables est supérieur sous AB

pbo : placebo ; AB : antibiotique ; OMA : otite moyenne aiguë ; SP : *S. pneumoniae* ; HI : *H. influenzae* ; BC : *B. catarrhalis*.

1.5.2. Risques

Si l'intérêt de l'antibiothérapie dans les rhinopharyngites n'est pas démontré, en revanche ses inconvénients sont multiples. Outre les effets indésirables classiques de cette classe thérapeutique (troubles digestifs, allergie...) et l'impact écologique d'une surconsommation (développement des résistances, diminution de l'effet barrière) [36–38], il faut souligner l'impact sur les flores respiratoires et digestives, et la difficulté d'interprétation de certains signes cliniques au décours de la prise médicamenteuse. Ainsi, certains signes extraréspiratoires associés à la rhinopharyngite (diarrhée, vomissements, éruption cutanée) [30] peuvent être considérés à tort, par les parents, voire par les médecins, comme des effets indésirables liés à l'antibiotique ; des éruptions cutanées sont ainsi interprétées à tort comme des allergies médicamenteuses, ce qui peut amener à de fausses contre-indications.

Aussi, le traitement antibiotique par voie générale n'est pas indiqué dans la rhinopharyngite aiguë chez l'adulte comme chez l'enfant. Il n'est pas efficace pour prévenir les complications et n'est donc pas justifié. L'antibiothérapie n'est recommandée qu'en cas de complication avérée, supposée bactérienne (OMA purulente, sinusite aiguë purulente).

1.6. Autres traitements

En cas de rhinopharyngite non compliquée, le traitement est essentiellement symptomatique. Une attitude thérapeutique minimale comporte un traitement par voie générale et un traitement par voie locale.

1.6.1. Un traitement par voie générale

Le traitement symptomatique repose sur (cf. Annexe 13) [39] :

- des mesures physiques :
 - éviter de couvrir l'enfant ;
 - aérer la pièce ;
 - faire boire l'enfant le plus souvent possible ;
- la prescription d'un traitement antipyrétique et antalgique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à doses anti-inflammatoires ne sont pas indiqués. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas recommandés dans les rhinopharyngites aiguës.

L'administration par voie systémique de vasoconstricteur associé le plus souvent à des antihistaminiques est à éviter chez les enfants. Ils peuvent en effet être à l'origine d'effets indésirables graves tels effets cardiovasculaires (hypertension, arythmie...) et effets centraux (hallucinations, convulsions...). Ils sont contre-indiqués chez l'enfant en dessous de l'âge de 12 ans. La prescription de vasoconstricteur par voie générale, y compris en vente libre, doit respecter les précautions d'emploi et les contre-indications.

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique disponible actuellement par voie générale ou locale malgré de nombreuses voies de recherches [40,41].

1.6.2. Un traitement par voie locale

Le traitement par voie locale est fait par lavage des fosses nasales avec un soluté isotonique ou hypertonique et/ou aspiration au « mouche-bébé » [42]. Les traitements locaux ayant une action vasomotrice comme l'association benzalkonium (chlorure de), acétylcystéine et tuaminoheptane, dont le rapport bénéfice/risque est en cours de réévaluation, sont autorisés chez l'enfant à partir de 30 mois (une à deux pulvérisations par jour) et l'adulte. Les autres vasoconstricteurs par voie nasale sont réservés aux adultes et enfants de plus de 12 ans en respectant les contre-indications et précautions d'emploi.

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinu-sienne ou par aérosol ne sont pas recommandés dans les rhinopharyngites aiguës [43].

1.7. Information des parents et des patients

Une information des parents et des patients est nécessaire. Ils seront avertis de la nature bénigne et de l'évolution habituelle de la pathologie, de la durée moyenne des symptômes, et de la survenue possible de complications bactériennes, telles que l'OMA purulente ou sinusite aiguë purulente, qui seules justifient une antibiothérapie adaptée.

La persistance, la réapparition ou l'aggravation des signes cliniques ou la survenue de nouveaux symptômes doivent faire craindre la survenue d'une complication bactérienne notamment chez les patients présentant un ou des facteurs de risque de complications bactériennes (antécédents d'OMA purulente récidivante, otite séreuse) ou lorsque, lors du premier examen, les tympanes sont modifiés ou s'il existe une conjonctivite.

2. Angine aiguë à streptocoque du groupe A

L'angine est une pathologie fréquente qui entraîne annuellement en France environ neuf millions de diagnostics et jusque récemment, huit millions de prescriptions d'antibiotiques [44].

L'impact écologique d'une telle prescription d'antibiotiques justifie d'en discuter le caractère systématique alors que les angines sont le plus souvent d'origine virale.

Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) est la première bactérie retrouvée. L'existence de complications fait toute la gravité potentielle de l'infection à SGA. Leur prévention passe par un traitement antibiotique adapté après identification précise des angines streptococciques.

2.1. Étiologie

Selon l'âge, 60 à 90 % des angines sont d'origine virale (adénovirus, virus influenza, virus respiratoire syncytial, virus para-influenza) [45].

Parmi les bactéries en cause dans l'angine, le SGA est la plus fréquente (20 % des angines tous âges confondus). Néanmoins, l'angine à SGA ne représente que 25 à 40 % des cas d'angine de l'enfant et 10 à 25 % des cas de l'adulte [46].

Elle survient surtout à partir de l'âge de trois ans ; son pic d'incidence se situe chez l'enfant entre 5 et 15 ans [45]. Chez le nourrisson et l'enfant de moins de trois ans, les angines observées sont généralement d'origine virale et le streptocoque est rarement en cause [47]. Elle est rare chez l'adulte.

D'autres bactéries, en particulier d'autres streptocoques bêta-hémolytiques (notamment C et G) peuvent être en cause mais de façon plus rare ; ils ne partagent pas le risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA) du SGA.

2.2. Diagnostic

2.2.1. Diagnostic positif

L'angine est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales voire de l'ensemble du pharynx. Elle constitue un syndrome qui associe une fièvre, une gêne douloureuse à la déglutition (odynophagie), des modifications de l'aspect de l'oropharynx.

D'autres symptômes sont parfois associés : douleurs abdominales, éruption, signes respiratoires (rhinorrhée, toux, enrouement, gêne respiratoire). Ces symptômes sont variables en fonction de l'agent étiologique et de l'âge du patient.

L'examen de l'oropharynx fait le diagnostic clinique d'angine [48] ; plusieurs aspects sont possibles :

- dans la grande majorité des cas les amygdales et le pharynx sont congestifs : angine érythémateuse ;
- il peut s'y associer un enduit purulent parfois très abondant recouvrant la surface de l'amygdale : angine érythématopultacée ;
- le pharynx peut présenter des vésicules : angine vésiculeuse ou herpangine (due à un entérovirus, coxsackie), gingivostomatite herpétiforme ;
- d'autres formes d'angine sont plus rares :
 - une angine ulcéreuse évoque une angine de Vincent, qui se rencontre plutôt chez l'adulte tabagique, unilatérale ; ce tableau est rare mais potentiellement gravissime ;
 - une angine pseudomembraneuse doit faire évoquer une mononucléose infectieuse ou une diphtérie.

Des adénopathies satellites sensibles sont souvent présentes.

Il peut être difficile de distinguer une angine d'une rhinopharyngite chez un enfant présentant une hypertrophie chronique des amygdales. La présence d'une odynophagie est en faveur d'une angine.

2.2.2. Diagnostic étiologique

2.2.2.1. Diagnostic clinique

- ce qui n'est probablement pas une angine à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

La symptomatologie suivante suggère une origine virale [46,49,50] :

- l'absence de fièvre ;
- l'existence d'une toux, d'un enrouement, d'un coryza, d'une conjonctivite, d'une diarrhée ;
- la présence de vésicules et d'une stomatite.

Ces situations ne justifient pas une antibiothérapie (cf. chapitre 4).

- éléments cliniques en faveur du streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (Tableau 2).

Aucun signe ni symptôme n'est spécifique des angines à SGA [45,46,50,51]. L'angine à SGA peut être en effet érythémateuse, érythématopultacée voire unilatérale érosive.

Sont en faveur des angines à SGA [46] :

- le caractère épidémique (hiver et début du printemps surtout) chez des enfants et adolescents entre 5 et 15 ans ;
- la survenue brusque ;
- l'intensité de la douleur pharyngée, de l'odynophagie, le purpura du voile du palais [52] ;
- les douleurs abdominales ;
- le rash scarlatiniforme.

Des scores cliniques ont été proposés. Ils prennent en compte les quatre items suivants [53] :

- fièvre supérieure à 38 °C ;
- présence d'exsudat ;
- d'adénopathies cervicales douloureuses ;
- absence de toux.

Chaque item vaut un point, donnant un score allant de 0 à 4. Mac Isaac propose +1 si âge inférieur à 15 ans et –1 si supérieur à 45 ans, soit un score allant de –1 à +5. La sensibilité de ces scores est au mieux (en cas de score à 4 ou 5) de 51 à 56 % tous âges confondus et de 70 à 75 % chez l'enfant. Ce niveau de performance est jugé insuffisant pour étayer une stratégie thérapeutique [54]. En revanche, les patients ayant un score de Mac Isaac inférieur à 2 ont au maximum (score à 1) une probabilité d'infection à SGA de 5 %. Un score inférieur à 2 chez l'adulte, permet de décider de ne pas faire le test et de ne pas prescrire d'antibiotique. Un score supérieur ou égal à 2 entraîne la réalisation systématique d'un TDR.

Tableau 2

Principales caractéristiques cliniques et épidémiologiques des angines à SGA et des angines virales

	Angine à SGA	Angine virale
Epidémiologie	Épidémie hiver et début printemps Âge : pic d'incidence entre 5 et 15 ans (survenue possible dès trois ans)	
Signes fonctionnels ou généraux	Début brusque Odynophagie intense Absence de toux Fièvre élevée	Début progressif Odynophagie modérée ou absente Présence de toux, coryza, enrouement, diarrhée
Signes physiques	Érythème pharyngé intense Purpura du voile Exsudat Adénopathies satellites sensibles Éruption scarlatiniforme	Vésicules (herpangine due à un entérovirus, coxsackie ou gingivostomatite herpétiforme) Éruption évocatrice d'une maladie virale (ex. syndrome pieds-mains-bouche) Conjonctivite

2.2.2.2. Diagnostic microbiologique de SGA

Sur un prélèvement pharyngé deux techniques permettent de confirmer la présence de SGA : la pratique d'un test de diagnostic rapide (TDR) et la mise en culture du prélèvement.

La qualité de réalisation du prélèvement pharyngé est essentielle. L'entraînement du préleveur est déterminant et conditionne la performance de ces techniques de diagnostic. Le prélèvement est moins aisé chez le jeune enfant.

Tests de diagnostic rapide (TDR). Les tests de diagnostic rapide (TDR) permettent, à partir d'un prélèvement oropharyngé et après extraction de mettre en évidence les antigènes de paroi (polysaccharide C) de *Streptococcus pyogenes* (nom taxonomique du SGA) présent sur un prélèvement de gorge. Les TDR actuels sont simples de réalisation, ne nécessitent qu'un bref apprentissage et sont réalisables en cinq minutes environ par le praticien. Dans les études cliniques d'évaluation, ils ont une spécificité voisine de 95 %, leur sensibilité varie de 80 à 98 % selon la technique de culture à laquelle ils sont confrontés [55,56]. Dans les essais réalisés en France, les TDR ont une sensibilité de 92 à 97 % [57]. Plus que les qualités intrinsèques du test et la qualité du prélèvement, c'est la variation de sensibilité des techniques classiques de référence (culture) qui explique ces variations de sensibilité des TDR [58]. En situation de pratique quotidienne, la sensibilité des TDR est inférieure à celle retrouvée dans les études.

L'impact de la pratique des TDR a été étudié sur la prescription des antibiotiques au cours de 900 angines [59]. D'octobre 1998 à mars 1999, la pratique classique d'un groupe de médecins généralistes a fait l'objet d'une observation. Puis, après une seule séance de formation à leur usage, les TDR ont été pratiqués au cours d'angines dans 93 % des cas : 20,2 % étaient positifs. La proportion de l'ensemble des patients qui ont reçu un antibiotique est passée de 82,6 à 42,6 % ($p < 0,001$).

De même, lors de la campagne TEST'ANGINE menée en Bourgogne de 1999 à 2001, plus de 700 médecins ont pu utiliser les TDR dans leur pratique quotidienne. Lors des périodes d'évaluation, ils ont diagnostiqué plus de 3900 angines. Le test a été réalisé dans 98 % des cas avec une fréquence de résultats positifs de 27,6 %, tous âges confondus. Des antibiotiques ont été prescrits dans 99,4 % des cas positifs et dans 18,3 % des cas négatifs, soit une prescription globale de 41,3 %. Quatre-vingt-sept pour cent des patients testés ont répondu au questionnaire qui leur était remis à l'issue de l'acte médical. Les trois-quarts ont parfaitement compris l'intérêt du test et environ 95 % sont prêts à être à nouveau prélevés en cas d'angine, jugeant le test comme facile à supporter (66 %) ou désagréable mais supportable (31 %). À l'issue des évaluations, 95 % des médecins interrogés considéraient qu'il serait bon de généraliser à l'ensemble des médecins français la mise à disposition du test.

Sur un plan pratique, le TDR doit être réalisé de façon systématique chez l'enfant de plus de trois ans [58]. Chez l'adulte, il est possible de tenir compte du score clinique de Mac Isaac pour décider de ne pas faire le test si le score est inférieur à 2.

Les techniques de culture classique. Les techniques de culture classique (gélose au sang, sans inhibiteur, incubée 24 ou mieux 48 heures à l'air ambiant) ont une sensibilité et une spécificité de 90 à 95 % [49–53,55–57,59,60].

En pratique, les cultures sont peu réalisées en France et ne sont pas recommandées en dehors de rares indications dont la recherche de résistance aux macrolides et aux kétolides sur les données de l'antibiogramme. Quelle que soit la technique utilisée, le résultat est obtenu dans un délai d'un à deux jours.

2.3. Évolution de l'angine à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA)

Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3–4 jours [61] même en l'absence de traitement. Néanmoins, elles peuvent donner lieu à des complications septiques locorégionales et à des syndromes poststreptococciques (rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite aiguë).

Les complications suppuratives locorégionales sont représentées par le phlegmon périamygdalien, l'abcès rétropharyngé, l'adénite cervicale suppurative, la cellulite cervicale [62].

Leur incidence a considérablement diminué (1,4 % aux États-Unis vers 1950 contre 13 % en 1935) [63] et reste basse dans les pays industrialisés qu'il y ait ou non traitement antibiotique [64,65].

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) survient après une affection pharyngée streptococcique. Son incidence a considérablement diminué dans les pays industrialisés, où elle est évaluée entre 0,5 et 1,5/100 000/an chez les jeunes de 5 à 17–18 ans [66,67]. Dans les années 1960–1970, le risque était évalué à trois à quatre cas de RAA pour 1000 angines à SGA non traitées (hors épidémie, le risque au cours d'épidémie étant multiplié par dix [68]).

Une enquête rétrospective menée entre 1995 et 1998 en France métropolitaine a permis d'évaluer l'incidence annuelle du RAA (premier épisode) entre 0,13 et 0,17/100 000 enfants de 4 à 14 ans (31 cas en trois ans) [69]. Il n'y a pas de RAA décrit avant l'âge de trois ans. Cependant, le RAA reste préoccupant dans les pays en voie de développement [70] et à un moindre degré dans les territoires et départements d'Outre-mer [71].

La diminution d'incidence du RAA a débuté avant l'apparition des antibiotiques dans tous les pays industrialisés. Elle est le reflet d'évolutions environnementales et sociales autant que thérapeutiques. Il circule actuellement vraisemblablement des souches de moindre potentiel rhumatogène et il y a une fréquence moindre des souches virulentes (aux États-Unis, les bouffées épidémiques relevées dans les années 1985–1987 ont impliqué des souches mucoïdes à potentiel rhumatogène souches M18 et M3 sans modifier l'incidence nationale annuelle).

Certaines situations rares (exceptionnelles en métropole) évoquent un contexte à risque de RAA :

- antécédents personnels de RAA ;
- âge entre 5 et 25 ans associé à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA ou à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique, DOM-TOM) et éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée).

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) poststreptococcique peut avoir un point de départ cutané ou plus rarement pharyngé. Les souches néphritogènes du streptocoque sont le plus souvent distinctes des souches rhumatogènes [72].

Une étude menée en Écosse en 1976–1979 chez des enfants de 0–13 ans, a évalué l'incidence annuelle des GNA à 2,1/100 000. Le risque estimé est peu différent après une angine à SGA qu'elle soit traitée ou non ; des prodromes pharyngés sont notés dans la moitié des cas [73].

2.4. Traitement antibiotique des angines non associées au SGA

Les bactéries isolées dans les prélèvements de gorge chez des patients atteints d'angines sont nombreuses.

Certaines n'ont aucun rôle pathogène démontré et sont des commensaux : *Haemophilus influenzae* et *para-influenzae*, *Branhamella catarrhalis* (ex *Moraxella catarrhalis*), pneumocoque, staphylocoque, anaérobies divers...

Les streptocoques des groupes C, G, E, F, le gonocoque (adulte, contexte +++), *Arcanobacterium Haemolyticum* sont rarement en cause.

Quant à *Corynebacterium diphtheriae*, il est exceptionnellement en cause dans l'angine en France.

Ces bactéries :

- ne donnent qu'exceptionnellement des complications : streptocoques des groupes C, G, E, F, *Arcanobacterium Haemolyticum* ;
- ne sont pas sensibles à la pénicilline et ne poussent pas sur les milieux de culture utilisés pour les angines à streptocoques : gonocoque. Autrement dit, ni un traitement systématique par la pénicilline, ni les prélèvements de gorge systématiques ne permettent de dépister et traiter ces patients ;
- ont un contexte ou des symptômes cliniques suffisamment évocateurs pour déclencher les examens et les traitements nécessaires (angine ulcéronécrotique, à fausses membranes...).

Aucune étude ne prouve l'utilité du traitement antibiotique dans les angines d'origine virale [49,74,75]. Seules les angines diphtérique, gonococcique ou les angines nécrotiques (angine de Vincent, angine de Ludwig) justifient d'un traitement antibiotique adapté.

2.5. Traitement antibiotique des angines à SGA

2.5.1. Buts du traitement

La prescription d'antibiotiques dans les angines à SGA a plusieurs objectifs.

2.5.1.1. Accélérer la disparition des symptômes

Même si la guérison spontanée des symptômes est de règle, leur durée est réduite d'environ 24 heures par les antibiotiques à condition d'être prescrits précocement [46,74–76].

2.5.1.2. Diminuer la dissémination du SGA à l'entourage

Les patients ne sont plus contagieux 24 heures après le début du traitement antibiotique [77]. Sans traitement, l'éradication du SGA peut être obtenue dans des délais plus longs, pouvant atteindre jusqu'à quatre mois [64].

La diminution du portage pharyngé par les antibiotiques se traduit par la négativation des cultures de SGA chez au moins 90 % des patients à la fin d'un traitement correctement conduit [46].

2.5.1.3. Prévenir les complications poststreptococciques non suppuratives, notamment le RAA

Les seules études contrôlées ayant établi le pouvoir préventif (prévention primaire et secondaire) des antibiotiques sur le RAA ont été menées avec la pénicilline G injectable dans l'angine [78,79]. Chez les patients présentant une angine à SGA (vérifiée par culture) traités par pénicilline G intramusculaire, le taux de RAA est réduit d'environ 25 % [80].

Il n'y a pas d'étude démontrant que le traitement par la pénicilline V orale pendant dix jours prévient aussi efficacement la survenue de RAA mais le taux d'éradication du SGA du pharynx se fait dans des proportions comparables à la pénicilline injectable. Il n'y a pas non plus d'étude démontrant que le traitement antibiotique par amoxicilline, macrolides, certaines céphalosporines, ont le même pouvoir préventif vis-à-vis du RAA mais ils ont fait la preuve de leur efficacité sur l'éradication du SGA du pharynx. La preuve que les antibiotiques préviennent la survenue d'une GNA n'est pas apportée [68,79,81].

2.5.1.4. Réduire le risque de suppuration locorégionale

L'effet préventif des antibiotiques sur la survenue de complications n'est pas clairement établi [64]. La diminution de l'incidence des phlegmons pourrait être expliquée par l'évolution des conditions socioéconomiques autant que par les antibiotiques [62]. Les phlegmons périamygdaliens peuvent survenir même après un traitement antibiotique bien conduit d'une angine [65].

2.5.2. Modalités thérapeutiques des angines à SGA

Le traitement de l'angine à SGA doit faire privilégier les traitements de courte durée (inférieur à dix jours) afin d'améliorer l'observance et de réduire la pression de sélection sur la flore bactérienne.

2.5.2.1. Les antibiotiques

C'est sur le critère de jugement « prévention du RAA » qu'a été validé le traitement de référence (pénicilline G pendant dix jours). À l'heure actuelle, au moins dans les pays développés, seuls les critères « éradication du streptocoque » et « raccourcissement des symptômes » sont utilisés pour juger de l'efficacité des traitements antibiotiques, le RAA ayant une incidence trop faible.

Les bêta-lactamines. Plusieurs études réalisées en France confirment la persistance de la sensibilité des souches de SGA aux bêta-lactamines, y compris pour les souches ayant développé des résistances vis-à-vis d'autres antibiotiques dont notamment les macrolides [82].

La pénicilline V. La pénicilline G injectable est le traitement historique de référence dans toutes les recommandations publiées [46,49,50,64] car son efficacité est démontrée en termes de prévention du RAA [OR : 0,25 ; IC 95 % : 0,16–0,42] [78,80,83]. La pénicilline V orale est devenue, par extension, le traitement de référence. Ce traitement a été validé pour une durée de dix jours. En effet, des études sur des durées plus courtes (cinq à sept jours) montrent des taux d'éradication plus bas et davantage de rechutes [84]. Il s'agit encore aujourd'hui d'un traitement efficace bien toléré et de spectre étroit. Il est toutefois peu utilisé en pratique, compte tenu de la durée de traitement impérative de dix jours. Le traitement par pénicilline V n'est donc plus un traitement recommandé en première intention.

Aminopénicillines orales. L'efficacité de l'ampicilline et de l'amoxicilline pendant dix jours est comparable à celle de la pénicilline V pendant dix jours [85–91]. Des études menées avec un traitement par amoxicilline en six jours démontrent une efficacité équivalente à la pénicilline V pendant dix jours en prenant en compte les taux d'éradication bactérienne et une meilleure observance chez l'enfant et chez l'adulte [92–94].

En raison de la persistance de la sensibilité des SGA vis-à-vis de l'amoxicilline, de l'évolution des résistances bactériennes et de la possibilité d'un traitement raccourci de six jours facilitant l'observance, l'amoxicilline est le traitement recommandé (cf. Annexe 1).

Céphalosporines orales. Les céphalosporines par voie orale permettent d'obtenir des résultats équivalents par rapport au traitement par pénicilline V [95]. Dernièrement, une méta-analyse sur neuf études chez l'adulte comparant les céphalosporines par voie orale pendant dix jours et la pénicilline V (dix jours) dans le traitement des angines à SGA concluait à une supériorité des céphalosporines, en termes d'éradication bactérienne et de succès thérapeutique [96]. Cependant, la méthodologie de cette méta-analyse peut être critiquable car limitée à l'adulte. Une deuxième méta-analyse concernant l'enfant, bien plus convaincante que celle de l'adulte, montre la supériorité des céphalosporines par voie orale sur la pénicilline V pour l'éradication bactérienne, mais pas sur la clinique. C'est l'impact écologique qui pose problème pour l'utilisation systématique des céphalosporines en traitement long [97].

Certaines céphalosporines orales de seconde (C2G) et troisième génération (C3G) ont des durées de traitement raccourcies permettant une meilleure observance [98] :

- céfuroxime–axétile : quatre jours ;
- cefpodoxime–proxétile : cinq jours ;
- céfotiam–hexétile : cinq jours.

Cependant, afin de diminuer l'impact des céphalosporines sur la flore digestive et notamment le pneumocoque, l'utili-

sation des céphalosporines doit être limitée en particulier aux patients ayant une allergie à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines [99] (cf. Annexe 12).

Le cefpodoxime–proxétile a démontré son efficacité chez l'adulte, en traitement de cinq jours au cours d'angines récidivantes sans étiologie particulière (plus de trois épisodes dans l'année) [100].

Les céphalosporines orales de première génération (C1G) ne sont pas recommandées en première intention en raison de leur durée de traitements [101–103].

Macrolides. Différentes études ont comparé la clarithromycine, l'azithromycine et la josamycine au traitement de référence représenté par la pénicilline V. Toutes concluaient à une équivalence entre ces deux classes thérapeutiques [104–106]. De plus, certaines molécules sont données en traitement raccourci de cinq jours (josamycine, clarithromycine) [107–109] ou de trois jours (azithromycine) [110,111], du fait d'une demi-vie prolongée.

Cependant, plusieurs pays européens, dont notamment l'Italie et l'Espagne ont constaté des taux de résistance aux macrolides en augmentation inquiétante (supérieurs à 34 %) [112–114]. En France, la prévalence de la résistance du SGA dans les angines aiguës a été évaluée dans plusieurs études. La première a été effectuée entre 1996 et 1999 sur 1500 souches issues de patients entre 4 et 17 ans révélant une prévalence de la résistance à l'érythromycine de 6,2 % [115]. Une autre étude en 2002, sur 93 souches consécutives de SGA mettait en évidence une augmentation, avec un taux de résistance à 14 % vis-à-vis de l'érythromycine et de la clarithromycine [116]. Enfin, une étude entre 2002 et 2003 réalisée chez des enfants sur 322 souches révélait un taux de résistance supérieur à 20 % [117,118]. Le principal mécanisme de résistance en France est lié à l'acquisition du gène *ermB*. Ce gène permet la synthèse d'une méthylase, enzyme qui agit en modifiant la conformation de l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome, cible d'action des macrolides [119]. Il s'agit d'une résistance à haut niveau à tous les macrolides (érythromycine, josamycine, spiramycine, azithromycine et clindamycine). Par ailleurs, dans une étude réalisée en Turquie, le facteur de risque d'émergence de résistance aux macrolides serait significativement lié à la consommation de ces antibiotiques [120].

Au total, le taux des souches de SGA résistantes aux macrolides (entre 16 et 31 %) doit être pris en considération pour définir la place de ces antibiotiques dans le traitement des angines aiguës à SGA. Ainsi, les macrolides doivent être réservés aux patients ayant une contre-indication aux bêta-lactamines, après réalisation de prélèvements bactériologiques (pour culture et antibiogramme) afin de tenir compte des éventuelles résistances vis-à-vis de cette classe d'antibiotiques. Le traitement antibiotique peut être démarré dès la réalisation du prélèvement sans toutefois attendre les résultats, mais une réévaluation est nécessaire après réception de ceux-ci. Le traitement sera adapté ultérieurement selon les résultats de l'antibiogramme.

Streptogramines. Parmi les streptogramines, seule la pristinamycine a l'AMM dans les infections ORL. La pristinamycine conserve son activité *in vitro* sur les SGA résistants aux macrolides sur la base des données disponibles (ONERBA). La durée de traitement n'est pas précisée dans l'AMM. Ce traitement est réservé aux adultes et enfants, supérieur à six ans ayant une allergie aux bêta-lactamines. En l'absence d'étude clinique spécifique sur l'angine à SGA, si cet antibiotique est prescrit, les experts recommandent la posologie des infections non sévères (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg chez l'enfant en deux prises dans les deux cas) et une durée de traitement d'au moins huit jours.

Kétolides. L'activité de la télithromycine dans les angines à streptocoque a été évaluée dans plusieurs essais réalisés en double insu vs pénicilline V et clarithromycine chez l'adulte et les enfants d'âge supérieur à 12 ans [104,121,122]. Ces études révélaient une équivalence d'efficacité entre ces différentes molécules. Il s'agit toutefois d'études non réalisées en France avec une épidémiologie des résistances acquises des SGA, différente.

En effet, comme pour les macrolides, il existe des résistances acquises des streptocoques du groupe A à la télithromycine avec une fourchette allant de 1 à 22 % (données issues de l'AMM européenne). En France, l'ONERBA rapporte 90 % de souches de SGA sensibles à la télithromycine (étude prospective menée entre le 1^{er} octobre 2004 et le 31 mars 2005). Ces données sont confirmées par Bingen et al. dans une étude française récente réalisée en pédiatrie avec un pourcentage identique de SGA résistant à la télithromycine (15 %) [118]. En effet, si la télithromycine est moins touchée, elle partage avec les macrolides le même mécanisme de résistance justifiant des précautions quant à son utilisation. Ainsi, elle n'est pas recommandée en première intention. Sa place doit être limitée aux patients adultes ou enfants d'âge supérieur à 12 ans ayant une contre-indication aux bêta-lactamines. Comme pour les macrolides, un prélèvement bactériologique avec culture et antibiogramme doit être réalisé avant le début d'un traitement par télithromycine afin de vérifier la sensibilité des SGA vis-à-vis de cette molécule.

En cas d'échec. Des échecs cliniques peuvent survenir malgré un traitement bien conduit et correctement prescrit. Ils peuvent se manifester par la persistance ou la réapparition des symptômes cliniques. Ils nécessitent une réévaluation clinique avec élimination d'un autre diagnostic. Cela peut conduire à la réalisation d'un bilan, notamment, à la recherche d'une mononucléose infectieuse ou d'une autre étiologie bactérienne [123]. Un avis spécialisé en ORL, en pédiatrie ou en infectiologie peut être nécessaire. Il n'existe, actuellement, pas de consensus sur la prise en charge de ces échecs.

2.5.2.2. Quand faut-il traiter ?

Le traitement précoce accélère la disparition des symptômes [75,76,124] et réduit la période d'infektivité [125].

Le traitement retardé n'altère pas l'effet protecteur de l'antibiothérapie vis-à-vis du risque de survenue d'un RAA : l'anti-

biothérapie peut être débutée jusqu'au neuvième jour après le début des signes et être encore efficace sur la prévention du RAA [49,64,126]. Il pourrait entraîner moins de récurrence à court ou moyen terme que le traitement immédiat [125,127], mais une étude ne confirme pas cette hypothèse [128].

Ces constatations autorisent des délais d'évaluation diagnostique avant la mise en route de l'antibiothérapie.

2.5.3. Attitude pratique

2.5.3.1. Réalités actuelles

C'est en raison des risques possibles des angines à SGA, notamment de RAA, et du fait des difficultés du diagnostic de leur origine streptococcique en pratique courante, qu'historiquement en France toutes les angines étaient traitées par antibiotique. Cette attitude conduisait à traiter inutilement un très grand nombre d'angines, alors que l'intérêt des antibiotiques n'est pas prouvé dans le traitement des angines non streptococciques, en dehors des très exceptionnelles infections à *C. diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et à bactéries anaérobies.

Les réalités actuelles permettent de souligner les points suivants :

- l'efficacité des antibiotiques est prouvée en prévention du RAA ;
- le RAA a quasiment disparu dans les pays industrialisés et cette diminution d'incidence a largement débuté avant l'apparition des antibiotiques ;
- des RAA peuvent survenir dans un tiers [50,80], voire la moitié des cas [69] chez des patients n'ayant eu aucun signe d'angine ou chez des patients ayant été traités par antibiotiques [67,69,129] ;
- les risques du traitement antibiotique sont établis, notamment le risque individuel d'effets indésirables et les risques écologiques liés à l'évolution de la résistance bactérienne, attribuée en partie à l'ampleur de la consommation d'antibiotiques.

Dans ce contexte, la prise en charge des angines érythémateuses ou érythématopultacées a été modifiée pour ne traiter que celles qui doivent l'être. L'intérêt d'une prescription antibiotique plus sélective est triple : écologique (moins d'augmentation des résistances), individuel (moins de risques d'effets indésirables) et économique.

Aussi, le traitement antibiotique des seules angines à SGA documentées est recommandé.

L'utilisation d'outils diagnostiques (TDR) permettant au praticien de sélectionner les patients atteints d'angine à SGA est indispensable.

2.5.3.2. Qui traiter par antibiotiques ?

L'attitude préconisée devant toute angine érythémateuse ou érythématopultacée est la suivante (cf. Annexe 2) :

- un TDR positif confirme l'origine streptococcique et justifie la prescription d'antibiotique ;
- un TDR négatif, ne justifie pas de contrôle supplémentaire systématique par culture, ni de traitement antibiotique. Compte tenu de la faible prévalence du SGA et

du caractère exceptionnel du RAA en pratique courante en métropole, la sensibilité du TDR est suffisante pour ne pas traiter par antibiotique. Seuls les traitements antalgiques et antipyrétiques sont utiles. Toute angine dont le TDR est négatif ne doit pas faire considérer qu'il s'agit uniquement d'angine virale, les germes anaérobies, l'association fusospirillaire (angine de Vincent) peuvent conduire à une prescription d'antibiotique ;

- un TDR négatif dans un contexte à risque de RAA :
 - antécédents personnels de RAA ;
 - âge entre 5 et 25 ans associé à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique, DOM-TOM) ou éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée) ou à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA.

Dans un contexte à risque de RAA, un TDR négatif peut être contrôlé par une mise en culture ; si la culture est positive, le traitement antibiotique sera entrepris.

Pour évaluer a priori l'impact de la mise en place de cette recommandation sur l'incidence du RAA lié aux angines streptococciques, une étude par simulation de Monte-Carlo a été réalisée en utilisant les données de la littérature [130]. On considère qu'en France (avant la mise à disposition des TDR), 90 % des angines sont traitées ; une des hypothèses de la simulation est que la proportion d'angines traitées est la même, que l'angine soit ou non streptococcique. Sous cette hypothèse, les simulations montrent qu'à condition que le TDR possède une sensibilité d'au moins 90 % dans les conditions réelles d'utilisation, l'incidence du RAA n'augmentera pas, alors que les prescriptions d'antibiotiques diminueront d'au moins deux tiers.

Chez l'adulte, il est toutefois possible de ne pas réaliser de TDR si le score de Mac Isaac est inférieur à 2, ce qui suffit à la non-prescription d'antibiotique.

2.5.3.3. Comment traiter ?

Une sensibilisation et une éducation des patients sont indispensables pour faciliter l'adhésion à la nouvelle façon de traiter les angines. Elles doivent insister :

- sur l'intérêt de limiter l'indication de l'antibiothérapie au traitement des angines à SGA (à l'exception des rares angines diphtériques, gonococciques ou à bactéries anaérobies) qui sont identifiées par les tests diagnostiques, au cours de la consultation ;
- sur la nécessité d'une bonne observance faisant privilégier les traitements de courte durée ;

Les bêtalactamines.

Le traitement recommandé est l'amoxicilline sur une durée de six jours.

Les céphalosporines de 2^e et 3^e génération par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines (cf. Annexe 2) sans contre-indication aux céphalosporines.

Les traitements administrés sur une durée de dix jours ne sont plus à privilégier, notamment la pénicilline V qui est le traitement historique de référence de l'angine, les C1G orales, l'ampicilline et certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine). L'association amoxicilline-acide clavulanique et le céfixime n'ont plus d'indication dans l'angine à SGA.

En cas d'allergie aux pénicillines (cf. Annexe 12), la stratégie thérapeutique suivante est recommandée :

- allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines : céphalosporines de 2^e et 3^e génération par voie orale :
 - céfuroxime-axétil : quatre jours ;
 - cefpodoxime-proxétil : cinq jours ;
 - céfotiam-hexétil : cinq jours ;
- contre-indication aux bêtalactamines (pénicillines, céphalosporines) : macrolides, kétolides ou pristinamycine :

Macrolides et kétolides. Les macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) ou kétolides sont indiqués après réalisation d'un prélèvement bactériologique (avec culture et antibiogramme) pour vérifier la sensibilité des SGA. La mise en route du traitement antibiotique peut se faire dès la réalisation du prélèvement sans attendre les résultats : une réévaluation est nécessaire. Le traitement sera adapté ultérieurement selon les résultats de l'antibiogramme.

Macrolides

- azithromycine : trois jours ;
- clarithromycine : cinq jours ;
- josamycine : cinq jours ;

Kétolides

- téolithromycine : cinq jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 12 ans) ;

Pristinamycine au moins huit jours (réservée à l'adulte et l'enfant supérieure à six ans).

L'intérêt des antibiotiques administrés par voie locale n'est pas démontré [43]. Ils ne sont donc pas recommandés.

Il n'est pas recommandé de donner « à l'avance » au patient une prescription antibiotique dans la mesure où la preuve diagnostique est apportée en consultation par le TDR.

La persistance des symptômes après trois jours doit conduire à faire réexaminer le patient.

En cas d'échec clinique, il n'y a pas de consensus pour la prise en charge thérapeutique. Un avis spécialisé en ORL, pédiatrie, ou infectiologie peut être nécessaire ainsi que la réalisation de prélèvements bactériologiques et biologiques.

2.6. Traitement non antibiotique

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques et antipyrétiques sont recommandés (cf Annexe 13) [39].

Il n'y a pas de données permettant d'établir l'intérêt ni des AINS à dose anti-inflammatoire ni des corticoïdes par voie générale dans le traitement des angines à SGA. Les corticoï-

des peuvent parfois être indiqués dans certaines formes sévères d'angines à EBV (mononucléose infectieuse).

Il n'existe pas de place pour les bithérapies associant paracétamol plus AINS.

3. Sinusite aiguë de l'adulte

Ces recommandations concernent les patients immuno-compétents.

Le diagnostic de sinusite aiguë purulente en pratique quotidienne repose le plus souvent sur l'interrogatoire et l'examen clinique [131–133]. C'est un diagnostic fréquemment porté par excès devant notamment une rhinosinusite aiguë virale congestive contemporaine d'une rhinopharyngite.

La localisation maxillaire est la plus fréquente et fait l'objet principal de ce texte de recommandations.

La sinusite maxillaire d'origine dentaire est un cas particulier. Les sinusites frontales et les autres localisations plus rares (ethmoïdale, sphénoïdale) ne doivent pas être méconues du fait d'un risque plus élevé de complications. Des signes cliniques faisant suspecter une sinusite compliquée (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes) imposent l'hospitalisation, les prélèvements bactériologiques, l'imagerie et l'antibiothérapie parentérale.

Ces recommandations ont pour objet de guider le praticien dans l'indication et le choix de l'antibiothérapie dans cette pathologie.

3.1. Comment reconnaître une sinusite aiguë purulente ?

3.1.1. Prérequis physiopathologique

Les fosses nasales et les sinus sont tapissés par la même muqueuse respiratoire ciliée. Les sinus sont ouverts sur les fosses nasales par des pertuis appelés ostiums, normalement perméables, permettant le drainage physiologique du mucus sécrété dans les sinus.

Les rhinopharyngites sont des infections virales très fréquentes qui touchent souvent la muqueuse des sinus, en plus de la muqueuse nasale ou pharyngée.

Ainsi, des symptômes sinusiens modérés lors des premiers jours d'une rhinopharyngite correspondent à une congestion bénigne d'origine virale (rhinosinusite aiguë congestive), le plus souvent spontanément résolutive.

L'agression virale de l'épithélium respiratoire qui tapisse les fosses nasales et les sinus entraîne une modification des rapports entre les bactéries résidentes (*pneumocoque*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*) et la muqueuse. La disparition du mouvement mucociliaire contribue à favoriser l'adhésion des bactéries et leur multiplication. La dépression endosinusienne entraîne une aspiration des bactéries dans le sinus. Leur drainage est alors compromis par un œdème des ostiums. Les bactéries prolifèrent dans les sinus réalisant une sinusite aiguë purulente.

L'évolution spontanée, sans antibiotique, se fait le plus souvent vers la guérison, en particulier pour les sinusites

maxillaires. En effet la guérison spontanée en quelques jours de l'infection virale initiale s'accompagne d'une récupération des facultés de drainage du sinus (reprise de la clairance mucociliaire et reperméabilisation des ostiums), permettant la guérison de la surinfection bactérienne.

3.1.2. Critères diagnostiques

La sinusite aiguë infectieuse correspond à l'infection d'une ou plusieurs cavités sinusiennes par un agent infectieux, viral ou bactérien.

Le diagnostic de sinusite bactérienne n'est formel qu'en cas d'isolement de la bactérie dans la cavité sinusienne à une concentration d'au moins 10^4 UFC/ml (UFC : unités formant colonies) [134–136]. Cet isolement n'est pas possible dans la pratique quotidienne. Pour pallier cette difficulté, plusieurs groupes d'experts et l'analyse d'enquêtes de pratique médicale ont permis l'élaboration de guides d'aide au diagnostic pour améliorer la probabilité d'un diagnostic exact [131,137,138].

Le premier temps consiste à identifier le caractère aigu de la pathologie. Il est admis que l'installation du tableau clinique doit se faire en moins de 72 heures [139,140].

La difficulté diagnostique varie selon la localisation de la sinusite. Probablement en raison de leur symptomatologie souvent spécifique ou bruyante, les localisations les plus facilement reconnaissables sont [141–144] :

- éthmoïdale [145] ;
- sphénoïdale [146–150] ;
- frontale [141,151–156] ;
- et les formes compliquées.

En revanche, faute de moyens simples et accessibles à tous les praticiens, le risque de diagnostic d'une localisation maxillaire par excès est important, traduisant l'absence de critères permettant de différencier, en consultation, les atteintes inflammatoires virales (rhinosinusite congestive) des atteintes bactériennes (sinusites purulentes) [157–159].

Cependant, l'analyse de la littérature permet de proposer une aide au diagnostic sur un ensemble d'éléments recueillis à la consultation [137,138,160–168].

Plusieurs études épidémiologiques revues par différents groupes d'experts ont permis de proposer un système pragmatique de regroupement des symptômes classés en majeurs et mineurs pour porter le diagnostic de sinusite aiguë purulente [166].

Le principal problème est d'éviter de porter le diagnostic par excès devant une rhinosinusite aiguë virale congestive contemporaine d'une rhinopharyngite. Au cours d'une rhinopharyngite banale, l'aspect puriforme de la rhinorrhée est habituel pendant quelques jours, et ne correspond pas forcément à une surinfection bactérienne (cf. chapitre 1).

Les arguments en faveur d'une surinfection bactérienne cause de sinusite aiguë purulente sont constitués par la présence de deux au moins des trois critères majeurs suivants :

- la persistance ou l'augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomati-

que (antalgique, antipyrétique, décongestionnant) prescrit pendant au moins 48 heures ;

- le type de la douleur :
 - son caractère unilatéral ;
 - et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant ;
 - et/ou son caractère pulsatile ;
 - et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ;
- l'augmentation de la rhinorrhée et l'augmentation de la purulence de la rhinorrhée [169,170]. Ce signe a d'autant plus de valeur qu'il devient unilatéral.

La présence de critères mineurs, s'ils sont associés aux signes précédents, renforce la suspicion diagnostique. Ces critères sont :

- la fièvre qui persiste au troisième jour d'évolution ;
- l'obstruction nasale, les éternuements, la gêne pharyngée, la toux, s'ils persistent au-delà de dix jours.

L'examen des fosses nasales est déterminant s'il met en évidence l'origine du pus sous le cornet moyen [171]. Cependant, les praticiens généralistes n'utilisent pas souvent l'investigation endonasale qui nécessite un matériel spécifique [172]. Le recours à l'otoscope pour visualiser les fosses nasales pourrait être une solution pragmatique à cette recherche.

Le jetage purulent des sinusites sphénoïdales ne s'exprime pas par un mouchage, en raison du siège très postérieur de l'ostium de drainage sinusien, mais par un écoulement purulent sur la paroi pharyngée postérieure. Cet écoulement purulent est visible lors d'un examen de la cavité buccale à l'abaisse-langue, sous la forme d'un rideau de pus qui tapisse la muqueuse postérieure de l'oropharynx entre les deux régions amygdaliennes. Le diagnostic de la sinusite sphénoïdale est difficile. Le tableau clinique associe habituellement une fièvre prolongée et des céphalées violentes.

La sinusite maxillaire d'origine dentaire est un cas particulier qui ne doit pas être méconnu et doit être suspecté dès lors qu'il n'existe aucune rhinite associée. La symptomatologie unilatérale doit faire rechercher une carie (pas toujours douloureuse) au niveau de l'arc dentaire supérieur homolatéral. La recherche d'un foyer dentaire est parfois délicate, car souvent peu visible à l'examen clinique. En cas de doute, un avis spécialisé est recommandé.

3.1.3. Place des examens radiologiques

Du fait de son coût, de l'irradiation induite et d'une spécificité non optimale, l'examen radiographique standard n'est pas recommandé en routine [131,173].

La radiographie est utile en cas de doute diagnostique. Elle peut également se justifier en cas d'échec d'une première antibiothérapie.

Dans les sinusites maxillaires, l'incidence de Blondeau est le seul cliché utile. Si la spécificité d'un niveau hydro-aérique est élevée (75 %), une opacité complète peut faire discuter d'autres diagnostics [174–176]. L'épaississement muqueux peut souvent être d'origine inflammatoire et n'est pas caractéristique d'une cause bactérienne.

Dans les sinusites frontales, le cliché front-plaque est indiqué. Ces clichés ne visualisent pas les sinusites sphénoïdales.

Le scanner n'est indiqué d'emblée qu'en cas de suspicion de sinusite sphénoïdale : douleur rétro-orbitaire permanente, irradiant au vertex, pouvant simuler, par son siège, son intensité et sa permanence une douleur d'hypertension intracrânienne.

Il est également indiqué en cas de sinusite compliquée notamment frontale.

3.2. Faut-il traiter par antibiotique les sinusites aiguës maxillaires purulentes ?

Si l'antibiothérapie est indiquée sans réserve dans les sinusites sphénoïdale, frontale et ethmoïdale, dans les sinusites maxillaires la situation est plus nuancée.

L'antibiothérapie a profondément modifié la prise en charge des sinusites maxillaires aiguës purulentes, rendant rares les indications de drainage et de lavage de la cavité sinusienne [177–178].

Le but théorique du traitement antibiotique est double :

- réduire l'intensité et la durée des symptômes ;
- diminuer l'incidence des complications locorégionales.

Ces complications sont rares mais peuvent être extrêmement graves faisant encourir un risque vital [179,180].

Il existe plusieurs études dans la littérature scientifique comparant un antibiotique à un placebo dans les sinusites [159,179,181–183]. Lindbaek, dans une étude d'une méthodologie rigoureuse en double insu contre placebo comparait trois groupes de traitements : amoxicilline, pénicilline V, placebo chez des adultes ayant un diagnostic de sinusite aiguë purulente sur des critères cliniques et radiologiques (scanner). Cette étude met en évidence un bénéfice significatif de l'antibiothérapie sur la symptomatologie clinique et une amélioration plus rapide des images radiologiques [184]. Une étude précédente de Van Buchem publiée dans le *Lancet* en 1997 montrait des résultats contradictoires [182]. En effet, il n'était pas mis en évidence de différence significative en terme d'évolution clinique entre les patients sous amoxicilline et ceux recevant un placebo. Cependant, ces deux études ne sont pas comparables avec notamment des critères cliniques et une méthodologie différente rendant supérieure l'étude de Lindbaek.

Les études contre placebo n'ont pas pu démontrer, notamment du fait de petits effectifs liés à une faible incidence, un bénéfice de l'antibiothérapie sur la prévention des complications locorégionales. En revanche, des données historiques, avant la prescription d'antibiotiques, confirment que la prise en charge des complications orbitaires thrombophlébitiques et méningoencéphaliques des sinusites purulentes représentait une part importante de l'activité des ORL. Ainsi, l'utilisation des antibiotiques pour éviter de complications rares mais graves reste l'un des objectifs du traitement malgré l'absence de preuve formelle dans les études publiées.

La réponse à la question « faut-il traiter ? » ne peut pas occulter la notion de risque acceptable par la population. Le

non-recours à l'antibiothérapie pour toute sinusite purulente laisse courir un risque faible de complications qui ne peuvent pas être identifiées cliniquement dès le début de leur constitution. Il semble que le risque de complications soit le plus faible en cas de localisation maxillaire.

L'antibiothérapie n'est pas indiquée d'emblée lorsque les symptômes rhinologiques surviennent dans un contexte épidémique restent :

- diffus ;
- bilatéraux ;
- d'intensité modérée ;
- dominés par une congestion avec rhinorrhée séreuse ou puriforme banale [165].

L'antibiothérapie est en revanche indiquée sans réserve en cas de [141,154,185–187] :

- échec d'un traitement symptomatique initial,
- complications ;
- sinusite unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale de l'arc dentaire. L'antibiothérapie doit être alors associée à des soins stomatologiques adaptés.

Le rôle de l'antibiothérapie dans la prévention d'une évolution vers une forme chronique n'a actuellement pas été démontré.

3.3. Examens bactériologiques et résistance aux antibiotiques

3.3.1. Examens bactériologiques

Les examens bactériologiques sont rarement effectués en routine. En revanche, ils font partie des protocoles d'études réalisées pour l'évaluation des antibiotiques [188–190]. Dans presque toutes les études françaises, le recueil des sécrétions est fait par voie endonasale au méat moyen [191,192]. L'écologie bactérienne des études anglo-saxonnes, qui utilisent la ponction de sinus, est proche de celle décrite en France.

L'analyse des études disponibles de ces dix dernières années confirme une relative stabilité de la place occupée par les divers agents responsables :

- *H. influenzae* et *S. pneumoniae* sont les deux bactéries les plus souvent identifiées ;
- suivis de *B. catarrhalis*, de *Staphylococcus aureus* et des streptocoques.

La responsabilité des anaérobies est faible et semble étroitement liée à la présence d'un foyer dentaire.

Il n'est pas possible de repérer à ce jour les populations à risque ou les signes cliniques permettant de suspecter la responsabilité de l'une de ces bactéries.

3.3.2. Résistance aux antibiotiques

3.3.2.1. Pneumocoque : résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides

Le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines est lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important. Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité

concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres bêta-lactamines telles que l'amoxicilline ou les céphalosporines. Les céphalosporines orales de 2^e ou 3^e génération sont peu ou inconstamment actives sur les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et sont inactives sur les souches résistantes à la pénicilline. Cette inactivité est en partie liée à leur absorption digestive faible conduisant à des concentrations sériques peu importantes. En revanche, les C3G par voie injectable restent habituellement actives.

Les dernières données globales (absence de données spécifiques pour les sinusites) issues des Observatoires régionaux du pneumocoque révèlent une faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire une diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes. Le taux de sensibilité diminuée atteint 53 % pour la pénicilline (souches isolées d'infections sévères : méningites, pneumonie avec bactériémie et OMA purulente de l'enfant).

Il est important de souligner que l'existence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ne contre-indique pas l'emploi de ces antibiotiques à condition de les utiliser à une posologie appropriée permettant de surmonter la résistance et de maintenir l'activité clinique.

Les souches résistantes sont très peu fréquentes notamment vis-à-vis de l'amoxicilline (≤ 1 %).

La résistance aux macrolides est en progression (58,6 %) par rapport à 2001 (51 %). Celle-ci atteint 92,5 % des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines [193].

3.3.2.2. *H. influenzae*

Le premier mécanisme essentiel de la résistance d'*H. influenzae* aux bêta-lactamines est une sécrétion de bêta-lactamase. Il est observé chez 26,5 % (215/811) des souches étudiées par le Centre National de Référence des *H. influenzae* en 2004. Celui-ci est de 22,2 % parmi souches issues de prélèvements ORL (30/135) [194]. Ce mécanisme de résistance rend inactif l'amoxicilline et, à un moindre degré, les céphalosporines de première génération.

Un autre mécanisme de résistance vis-à-vis des bêta-lactamines a été observé. Il s'agit d'un mécanisme non enzymatique reposant sur une modification de la cible des bêta-lactamines, les PLP ou protéines de liaison à la pénicilline. Ces souches sont appelées BLNAR (souches résistantes à l'ampicilline sans production de bêta-lactamase). Certaines souches cumulent les deux mécanismes de résistance. La fréquence des souches BLNAR en 2004 est de 22,4 % ; la situation est en évolution par rapport à celle de 2003 (16,2 %) [194]. Les souches BLNAR restent toutefois habituellement sensibles à l'amoxicilline à forte dose et aux céphalosporines de troisième génération orales et injectables [195].

Pour les fluoroquinolones, la résistance résulte de mutations au niveau des cibles de l'antibiotique (topo-isomérases). Cette résistance est à différents niveaux et évolue par

étapes, la première étape (premier niveau) concernant l'acide nalidixique. Une résistance à l'acide nalidixique doit être considérée comme un signe d'alerte et faire envisager une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones. En 2004, sur 797 souches analysées, il n'a pas été mis en évidence de résistance à l'acide nalidixique contre 0,4% en 2002.

L'analyse des résultats des études récentes montre un taux de succès de l'ordre de 90 % [196–198]. Ces résultats discordants entre succès et résistance bactérienne sont probablement liés au fait que le diagnostic de sinusite aiguë purulente est porté par excès devant des rhinosinusites virales contemporaines de rhinopharyngites.

3.4. Quels sont les antibiotiques à prescrire ?

De nombreux antibiotiques ont l'AMM dans la sinusite : amoxicilline ± acide clavulanique, céphalosporines de 1^{re}, 2^e et 3^e générations, macrolides et synergistines, tétracycline et fluoroquinolones actives sur les pneumocoques (lévofloxacine, moxifloxacine) (cf. Annexes 3 et 4).

Cependant, certains antibiotiques ne sont plus recommandés dans le traitement probabiliste des sinusites aiguës purulentes étant donné l'activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants. Ainsi, les macrolides, les céphalosporines de 1^{re} génération et le céfixime (céphalosporine de 3^e génération inactive sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline) ne sont plus adaptés au traitement des sinusites aiguës purulentes.

De façon plus récente, la tétracycline est indiquée dans les sinusites maxillaires aiguës d'origine bactérienne. Il a été, ainsi établi que :

- l'efficacité de la tétracycline pendant cinq jours (à la dose de 800 mg une fois par jour) était comparable à un traitement de dix jours [199] ;
- l'efficacité de la tétracycline (800 mg, une fois par jour pendant cinq jours) était comparable à celle obtenue avec l'amoxicilline-acide clavulanique (500/125 mg trois fois par jour pendant dix jours), (75,3% versus 74,5% en analyse per protocole) [200].

Il faut toutefois souligner que *H. influenzae* est une espèce modérément sensible à la tétracycline. Cette molécule est en revanche efficace, actuellement, sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline ou résistants aux macrolides.

Les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine) ont également une AMM dans cette indication. L'activité thérapeutique de la lévofloxacine dans le traitement des sinusites aiguës a été démontrée à l'aide de plusieurs études cliniques [201,202]. L'une d'entre elle, comparait l'efficacité thérapeutique de la lévofloxacine (500 mg/j) et de l'amoxicilline-acide clavulanique (500 mg/125 g toutes les huit heures). Les résultats montraient une équivalence d'efficacité entre ces deux traitements mais en

revanche une meilleure tolérance de la lévofloxacine par rapport à l'amoxicilline-acide clavulanique [203].

L'étude de Siegert et al. randomisée, multicentrique en double insu comparait l'efficacité de la moxifloxacine en sept jours (400 mg/j en prise unique) versus céfuroxime-axétil en dix jours (250 mg × 2/j) chez 493 patients retenus en intention de traiter [204]. Chez les 408 patients évaluable en population per protocole, les taux de succès clinique en fin de traitement ont été significativement supérieurs sous moxifloxacine (96,7%) vs céfuroxime-axétil (90,7%) ; il en allait de même pour l'efficacité bactériologique avec notamment des taux d'éradication plus élevés vis-à-vis de *S. pneumoniae* pour la moxifloxacine (respectivement 97,4 vs 93,8 %).

Leur capacité de diffusion tissulaire, leurs propriétés pharmacodynamiques peuvent, en plus de leur activité bactérienne, en faire un atout précieux dans les localisations particulièrement préoccupantes dont notamment les sinusites ethmoïdales, sphénoïdales et frontales ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires. Cependant, une utilisation abusive de ces molécules doit faire craindre l'émergence rapide de souches de pneumocoques résistants à cette seule famille administrable par voie orale active sur des pneumocoques multi-résistants. Leur prescription n'est donc pas justifiée dans le traitement de première intention de la sinusite maxillaire.

Il faut noter une supériorité microbiologique et pharmacologique de la moxifloxacine par rapport à la lévofloxacine vis-à-vis du pneumocoque [205,206]. Toutefois, la pertinence clinique de cette différence entre les deux molécules n'est pas actuellement validée par une étude clinique.

Le cas particulier de la sinusite maxillaire bactérienne d'origine dentaire implique la prise en charge des bactéries anaérobies et le recours à l'association amoxicilline-acide clavulanique ou à la pristinamycine.

L'épidémiologie et l'évolution de la résistance aux antibiotiques conduisent ainsi à limiter le choix aux antibiotiques suivants :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique [184,189,197,198,207,208] ;
- les céphalosporines orales de 2^e génération (céfuroxime-axétil) et certaines céphalosporines de 3^e génération (cefprozime-proxétil, céfotiam-hexétil) ;
- la pristinamycine, la tétracycline notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines [209].

Les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine) sont réservées aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves telles que : sinusites frontales ou sphénoïdales [191,201,203,210,211], ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires.

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés [43].

Antibiothérapie en première intention dans les sinusites aiguës maxillaires de l'adulte :

- l'association amoxicilline–acide clavulanique ;
- les céphalosporines orales de deuxième génération (céfuroxime–axétil) et certaines céphalosporines orales de troisième génération (cefpodoxime–proxétil, céfotiam–hexétil).

Antibiothérapie en première intention dans les sinusites aiguës maxillaires de l'adulte lors d'une allergie aux bêta-lactamines (cf. Annexe 12) :

- allergie aux pénicillines sans contre-indication des céphalosporines :
 - céphalosporines par voie orale : céfuroxime–axétil, cefpodoxime–proxétil, céfotiam–hexétil ;
- notamment en cas de contre-indication aux bêtalactamines :
 - pristinamycine ;
 - téliithromycine.

Après l'échec d'une antibiothérapie dite probabiliste de première intention, la prescription d'un autre antibiotique doit être discutée après de préférence la réalisation d'une imagerie et dans certains cas de prélèvements bactériologiques au niveau du méat moyen par un spécialiste. Cela permettrait de mieux comprendre l'échec et de guider ainsi le choix ultérieur qui repose essentiellement sur une fluoroquinolone active sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine).

La durée de traitement est habituellement de sept à dix jours. Cependant des études randomisées dans les sinusites maxillaires utilisant le céfotiam–hexétil, le cefpodoxime–proxétil, la pristinamycine et la téliithromycine ont permis de diminuer la durée des traitements. Ainsi, le céfuroxime–axétil, le céfotiam–hexétil, le cefpodoxime–proxétil, et la téliithromycine ont obtenu l'AMM pour une durée de traitement de cinq jours [199,212–214]. La pristinamycine a démontré son efficacité en quatre jours [199,213–215]. Ces derniers traitements ont un coût plus élevé mais en contrepartie ils sont donnés en traitement court.

Les antalgiques, en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : cinq jours) et lavages de nez peuvent être proposés. Les corticoïdes par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : sept jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace dans les sinusites aiguës hyperalgiques. Dans cette pathologie, l'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses anti-inflammatoires n'est pas démontrée.

4. Sinusite aiguë de l'enfant

Ces recommandations concernent tous les enfants à l'exclusion des patients immunodéprimés (patients sous corticothérapie par voie générale ou traitement immunodépresseur ou chimiothérapie dans les six mois, patients splénectomisés, patients atteints d'infection à VIH avec $CD4 < 200/mm^3$...).

Les sinusites représentent un problème complexe et controversé en pédiatrie. En effet, elles ont chez l'enfant des particularités nosologiques, diagnostiques et thérapeutiques sensiblement différentes de celles de l'adulte.

Elles sont définies anatomiquement par l'existence d'une inflammation de la muqueuse d'un ou plusieurs sinus de la face.

La symptomatologie est dépendante de l'âge, du fait du développement décalé dans le temps des différentes cavités sinusiennes au sein du massif facial (Annexe 5). Ainsi, les sinusites sont :

- ethmoïdales surtout entre six mois et cinq ans ;
- maxillaires à partir de l'âge de trois ans ;
- frontales surtout à partir de dix ans.

Les sinusites sphénoïdales sont exceptionnelles chez l'enfant.

Il faut opposer d'emblée l'ethmoïdite extériorisée, infection rare mais sévère, pouvant survenir dès les premiers mois de vie, aux sinusites maxillaires, fréquentes, souvent bénignes, mais dont le diagnostic ne peut être évoqué qu'après l'âge de trois ans. Ces dernières font l'objet de l'essentiel de ces recommandations.

Du point de vue anatomique et physiopathologique, il convient de parler plutôt de rhinosinusite maxillaire. En effet, il existe un continuum entre le simple rhume (viral), les rhinosinusites aiguës congestives (virales) et les sinusites aiguës bactériennes caractérisées par la présence de pus dans les cavités sinusiennes de la face.

Une inflammation sinusienne survient probablement à chaque épisode de rhinopharyngite et guérit spontanément en même temps que cette dernière.

Les formes les plus simples de sinusite maxillaire aiguë purulente ont toutes chances de guérir spontanément [216]. En revanche, les formes plus sévères, non traitées, peuvent évoluer vers des complications en particulier orbitaires et encéphaloméningées ou vers une forme subaiguë ou chronique.

4.1. Comment reconnaître une ethmoïdite aiguë purulente extériorisée ?

Il s'agit d'une infection sévère nécessitant l'hospitalisation en urgence pour commencer rapidement une antibiothérapie parentérale du fait du risque de complications ophtalmologiques et endocraniennes ; elle survient le plus souvent entre six mois et cinq ans. Les bactéries le plus souvent en cause sont *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, les anaérobies, *S. aureus* et *H. influenzae* sérotype b (avant la généralisation de la vaccination) [217].

L'entité clinique « ethmoïdite aiguë purulente » correspond à l'extériorisation d'une infection ethmoïdale vers l'orbite, du fait de la fragilité de la paroi interne de l'orbite. Cette situation doit être distinguée de l'atteinte, sur les radiographies du crâne, des cellules ethmoïdales lors des rhinopharyngites : la continuité des muqueuses nasales et ethmoïdales fait qu'il existe souvent une réaction sinusienne au cours des rhinopharyngites (rhinosinusite aiguë conges-

tive), dont les signes cliniques se confondent avec ceux de l'infection virale déclenchante.

Le tableau clinique d'une ethmoïdite aiguë extériorisée associe :

- un œdème palpébral unilatéral rouge, chaud, douloureux, prédominant à la paupière supérieure et à l'angle interne de l'œil ;
- une fièvre généralement élevée ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) avec altération de l'état général ;
- une obstruction nasale et un mouchage purulent inconstant.

La réalisation d'un examen tomodensitométrique ne doit pas faire retarder la mise en route du traitement antibiotique. L'hémogramme retrouve souvent une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires. Le bilan bactériologique comporte des hémocultures. Le prélèvement endonasal n'a pas d'intérêt car la corrélation à titre individuel avec les bactéries endosinusiennes est mauvaise.

4.2. Comment reconnaître une sinusite maxillaire aiguë purulente ?

Les rhinopharyngites représentent la plus fréquente des infections de l'enfant, et l'on estime que 5 à 10 % d'entre elles se compliquent de rhinosinusite [138,218]. La différenciation entre une rhinopharyngite banale et une authentique sinusite purulente peut parfois être difficile cliniquement, du fait de la filiation entre ces deux infections [219]. Isolément, ni les signes cliniques, ni les images radiologiques ne permettent de distinguer les rhinosinusites virales des sinusites bactériennes.

Devant un tableau clinique de rhinopharyngite, à partir de l'âge de trois ans, les signes classiquement évocateurs d'une sinusite maxillaire bactérienne sont (Annexe 6) :

- une fièvre élevée persistante au-delà de trois jours d'évolution ;
- une toux diurne ou nocturne (parfois émetisante) ;
- des céphalées plus ou moins localisées ;
- une sensation de tension de la face ;
- un œdème ou un érythème du visage ;
- une mauvaise haleine ;
- une douleur à la pression des points sinusiens ;
- une rhinorrhée muqueuse ou mucopurulente.

En fait, ces signes sont inconstants, peu sensibles et peu spécifiques. Le diagnostic est donc porté sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques (Tableau 3) et permet de distinguer deux tableaux cliniques [138,216,220,221] :

Tableau 3
Signes des sinusites purulentes chez l'enfant [221]

	Sinusite aiguë sévère	Sinusite subaiguë (> dix jours)
Température	$> 39^{\circ}\text{C}$	$< 39^{\circ}\text{C}$
Toux	$\pm$	++
Obstruction nasale	+	+
Rhinorrhée	Purulente	Claire ou purulente
Céphalées, douleurs faciales	+	+
Œdème périorbitaire	$\pm$	0

- une forme dite « aiguë sévère », la moins fréquente, qui associe une fièvre supérieure à 39°C persistante au-delà de trois jours, des céphalées, une rhinorrhée purulente dont le volume et la purulence augmentent, et parfois un œdème péri-orbitaire ;
- une forme dite « subaiguë » où les symptômes rhinopharyngés (toux diurne et nocturne, rhinorrhée claire ou purulente, obstruction nasale...) se prolongent au-delà de dix jours sans tendance à l'amélioration (le « Ten day mark » des auteurs anglo-saxons). En effet, dans les rhinopharyngites, la durée moyenne des symptômes est inférieure à sept jours.

4.3. Comment reconnaître une sinusite aiguë purulente frontale ?

La sinusite frontale bien que plus rare ne doit pas être méconnue. Elle concerne essentiellement les enfants à partir de dix ans et notamment les adolescents. La présentation clinique n'est pas différente de celle de l'adulte. La douleur est, ainsi, classiquement sus-orbitaire unilatérale pulsatile avec un maximum en fin de matinée et d'après-midi. La pression du rebord orbitaire au niveau de la jonction tiers moyen-tiers interne peut provoquer la douleur. La douleur est également augmentée par l'antéflexion de la tête. Elle peut être associée à un certain degré d'obnubilation intellectuelle. Il existe également un mouchage antérieur (sous le méat moyen) identique à celui des sinusites maxillaires [222]. Comme chez l'adulte, les complications peuvent être graves avec notamment des complications orbito-oculaires (abcès extrapériosté de l'orbite, phlegmon de l'orbite, thrombophlébite des veines ophtalmiques), des complications à type d'ostéomyélite des os du crâne, et des complications endocraniennes (méningite suppurée ou aseptique, empyème extradural, abcès du cerveau, thrombose du sinus longitudinal supérieur...) [223,224].

4.4. Place de l'imagerie dans les sinusites

Du fait de son coût, de la dose de rayons X délivrée et de son absence de spécificité, la radiographie des sinus ne doit pas être demandée systématiquement, mais seulement en cas de doute diagnostique devant un tableau atypique ou en cas d'échec thérapeutique.

L'incidence de Blondeau pour les sinusites maxillaires ou l'incidence front-plaque pour les sinusites frontales ne doit pas être demandée systématiquement, mais seulement en cas de doute diagnostique devant un tableau atypique. Un scanner est indiqué pour les sinusites sphénoïdales (les radiographies ne permettant pas de les visualiser), ethmoïdales ou pour les sinusites compliquées notamment frontales.

L'image est considérée comme anormale s'il existe un niveau hydroaérique, si le sinus est complètement opaque (ce qui est à différencier d'une agénésie du sinus maxillaire) ou s'il y a un épaississement de la muqueuse sinusienne supérieure à 4 mm [225].

Le niveau hydroaérique permet d'affirmer la sinusite purulente mais ce signe radiologique est rarement présent.

Un sinus opaque ou avec un épaississement muqueux peut se voir chez des enfants asymptomatiques, surtout l'hiver, et chez les enfants de moins de quatre ans [18,218,226,227].

Des radiographies de sinus normales (ni opacité, ni épaississement de la muqueuse) rendent peu probable le diagnostic de sinusite aiguë purulente.

L'examen tomодensitométrique est beaucoup plus sensible que la radiographie standard, il permet d'éviter certains pièges comme l'hypoplasie du sinus maxillaire, mais il manque aussi de spécificité. En pratique, il n'est demandé que dans les formes compliquées, dans les formes chroniques, ou en cas de suspicion de sinusite sphénoïdale ou ethmoïdale.

4.5. Faut-il une antibiothérapie ?

Dans les cas de sinusites purulentes ethmoïdales, sphénoïdales ou frontales, le traitement antibiotique doit être systématique, avec une hospitalisation urgente pour les formes sévères et les sinusites ethmoïdales.

La majorité des sinusites maxillaires aiguës purulentes guérit spontanément. Il existe dans la littérature une seule étude prospective « antibiotiques vs placebo » dans les sinusites de l'enfant [228]. Cette étude montre que sous placebo, près de deux tiers des patients sont guéris ou améliorés lors de la deuxième semaine, alors que les antibiotiques raccourcissent la durée des symptômes et augmentent significativement le pourcentage de patients guéris ou améliorés. De plus, l'antibiothérapie diminuerait le risque d'évolution vers la chronicité et le risque de complications.

Dans les formes aiguës sévères de sinusite, le traitement antibiotique est indiqué d'emblée.

Dans les formes subaiguës, le bénéfice de l'antibiothérapie est plus faible et certains auteurs comme Van Buchem ne la recommandent pas, arguant du fait que les complications sont très rares et que, sous traitement symptomatique seul, les signes et symptômes régressent pratiquement aussi rapidement.

Elle reste recommandée d'emblée dans les formes subaiguës chez les enfants qui ont des facteurs de risque, tels que : asthme, cardiopathie, drépanocytose.

Pour les enfants sans facteurs de risque, deux attitudes sont licites :

- soit une surveillance sous traitement symptomatique avec réévaluation après trois ou quatre jours ;
- soit la prescription d'antibiotiques.

Du fait du caractère traumatisant de la ponction sinusienne (Annexe 5), il existe très peu d'études (comportant chacune très peu de patients) décrivant l'épidémiologie bactérienne des sinusites aiguës purulentes de l'enfant [225,229]. Il en ressort cependant que les bactéries responsables sont les mêmes que celles des otites moyennes aiguës (OMA) purulentes : *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *B. catarrhalis*. Il n'y a pas d'étude décrivant l'évolution de la résistance de ces bactéries. Par extrapolation, il est admis que l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries est comparable à celle observée dans l'OMA purulente.

En dehors de la décision de mise en route d'une antibiothérapie, le recours à un traitement symptomatique est la règle :

- traitement antalgique antipyrétique ;
- traitement de l'obstruction nasale : la stase des sécrétions est levée par lavage des fosses nasales avec un soluté isotonique ou hypertonique [230–232] et/ou aspiration au « mouche-bébé » [137,233]. Les traitements locaux ayant une action vasomotrice comme l'association benzalkonium (chlorure de), acétylcystéine et tuaminohepta  sont autorisés chez l'enfant à partir de 30 mois (un à deux pulvérisations par jour) et l'adulte. Les autres vasoconstricteurs par voie nasale sont réservés aux adultes et enfant de plus de 12 ans en respectant les contre-indications et précautions d'emploi. Leur utilisation doit être limitée à cinq jours.

L'intérêt de corticoïdes et d'AINS à dose anti-inflammatoire par voie locale ou générale dans le traitement des sinusites aiguës n'est pas démontrée [137,138,221].

4.6. Quels antibiotiques dans les sinusites maxillaires ou frontales de l'enfant ?

En l'absence de prélèvement bactériologique, cas de loin le plus fréquent, le traitement sera probabiliste et ambulatoire.

Les antibiotiques préconisés en première intention par la conférence de consensus de Bruxelles [221] et ayant l'AMM en France dans cette indication sont :

- amoxicilline–acide clavulanique (80 mg/kg par jour en trois prises sans dépasser 3 g/j) ;
- cefpodoxime–proxétil (8 mg/kg par jour en deux prises) en particulier si allergie aux pénicillines (cf. Annexe 12).

Cohen et al. ont comparé ces deux traitements (cefpodoxime–proxétil 8 mg/kg par jour en deux prises par jour pendant dix jours, amoxicilline–acide clavulanique 80 mg/kg par jour en trois prises par jour pendant dix jours) dans une étude prospective, multicentrique, ouverte chez 278 enfants âgés de trois à huit ans [234]. Il concluait à une équivalence en terme d'efficacité clinique pour ces deux antibiotiques à la fin du traitement et à distance. En revanche, la tolérance a été meilleure pour le cefpodoxime–proxétil avec notamment moins de troubles digestifs et l'avantage d'une administration en deux prises par jour. Le coût était cependant plus élevé avec cette molécule.

- Malgré l'absence d'étude chez l'enfant, la pristinamycine (comprimé dosé à 250 mg) peut être utilisée à partir de six ans s'il existe une contre-indication aux bêta-lactamines (et si l'enfant est capable d'avaler des comprimés).

La durée de traitement est classiquement de sept à dix jours en ambulatoire. L'hospitalisation est indispensable en cas de formes graves et/ou de complications.

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés dans les rhinosinusites infectieuses aiguës [43].

5. Otite moyenne aiguë

Ces recommandations ne concernent que :

- les enfants n'ayant pas d'immunodépression (tels les patients sous corticothérapie par voie générale ou traitement immunodépresseur ou chimiothérapie dans les six mois précédents, patients splénectomisés, patients atteints d'infection à VIH avec $CD4 < 200/mm^3$...);
- les enfants de plus de trois mois. Avant cet âge, du fait d'une épidémiologie bactérienne particulière et de leur gravité potentielle, les otites justifient un avis spécialisé et, le plus souvent, une paracentèse avec prélèvement bactériologique.

L'otite moyenne aiguë (OMA) touche surtout l'enfant et est l'une des premières causes de prescription d'antibiotiques. Depuis quelques années une augmentation parallèle du nombre d'otites diagnostiquées et de la prescription d'anti-infectieux dans cette affection est observée [235,236].

Le taux croissant de la résistance bactérienne aux antibiotiques utilisés, en particulier pour le pneumocoque, a conduit à redéfinir les schémas thérapeutiques, notamment l'indication de l'antibiothérapie et le choix des produits [237–239].

La prise en compte de l'impact écologique de l'utilisation des antibiotiques en particulier dans l'OMA incite à mieux établir son diagnostic, en distinguant bien l'otite congestive de l'otite purulente, et en précisant les bénéfices attendus de l'antibiothérapie.

5.1. Physiopathologie

Le rhinopharynx et l'oreille moyenne sont tapissés par la même muqueuse respiratoire ciliée. La caisse du tympan est ouverte sur le pharynx par un canal appelé trompe d'Eustache, normalement perméable, permettant le drainage physiologique du mucus sécrété dans l'oreille moyenne.

Les infections virales très fréquentes dans la petite enfance touchent aussi bien la muqueuse nasale ou pharyngée (rhinopharyngites) que la muqueuse de l'oreille moyenne. Ainsi, des tympons congestifs lors d'une rhinopharyngite correspondent à une congestion bénigne le plus souvent d'origine virale (OMA congestive), spontanément résolutive.

L'agression virale de l'épithélium respiratoire qui tapisse les fosses nasales, le pharynx et la caisse du tympan entraîne une modification des rapports entre les bactéries résidentes (pneumocoque, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*) et la muqueuse [240–242]. La disparition du mouvement mucociliaire contribue à l'adhésion des bactéries et à l'apparition d'une inflammation entraînant la fermeture de la trompe d'Eustache. Ces mécanismes favorisent la prolifération bactérienne dans l'oreille moyenne réalisant une OMA purulente. Son évolution se fait en deux phases : une phase congestive (tympan rouge avec reliefs normaux sans bombement et donc sans épanchement) et une phase de suppuration (inflammation tympanique avec épanchement rétrotympanique). *H. influenzae* et *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis* sont les bactéries le plus fréquemment retrouvées. Le pneumocoque est associé à un risque de complications plus élevé [243].

5.2. Critères diagnostiques d'otite moyenne aiguë

L'examen otoscopique est la clef de voûte du diagnostic. La technique de l'otoscopie doit être bien maîtrisée car les conditions d'examen sont parfois difficiles :

- petite taille des conduits auditifs externes (CAE) ;
- encombrement fréquent par du cérumen ;
- orientation du tympan qui est vu le plus souvent en fuite ;
- indocilité de l'enfant qui bouge.

Il doit être conduit avec précaution afin d'éviter tout traumatisme susceptible de modifier l'aspect local. La vision de 75 % au moins de la surface du tympan est nécessaire [244]. Il est très dépendant de la qualité du matériel (Annexes 7, 8, 9 et 10).

Une congestion ou une hypervascularisation isolée peut être observée dans les rhinopharyngites ou lorsque l'enfant crie au cours de l'examen.

5.2.1. OMA congestive

L'OMA congestive est définie comme une inflammation aiguë de l'oreille moyenne comprenant la caisse du tympan, la trompe d'Eustache et le revêtement des cellules mastoïdiennes.

L'examen révèle des tympons congestifs, avec respect des reliefs normaux sans bombement, simple réaction congestive de la membrane de Shrapnell et du manche du marteau avec rougeur fréquente du quadrant antéro-inférieur tympanique.

La cause déclenchante la plus fréquente de l'OMA congestive est une infection virale du rhinopharynx [241,242]. Ainsi, de nombreuses OMA sont d'origine virale, mais la surinfection bactérienne est impliquée dans le processus inflammatoire dans 60 à 70 % des cas [238,240].

5.2.2. L'OMA purulente

L'OMA purulente est définie par la présence d'une inflammation tympanique avec épanchement rétrotympanique (extériorisé ou non), associé à des signes ou symptômes locaux ou généraux d'infection aiguë dont notamment l'otalgie, et la fièvre [24,240,245–251].

Les signes fonctionnels sont dominés par l'otalgie et ses équivalents (irritabilité, pleurs, insomnie...).

Les signes généraux sont avant tout, la fièvre mais aussi l'asthénie et l'anorexie.

L'otalgie et la fièvre, les deux signes les plus classiques de l'OMA purulente, ne sont pas constants. D'autres symptômes peuvent s'associer ; ils sont le fait :

- soit de l'infection virale déclenchante : rhinorrhée, toux, mais aussi vomissements ou diarrhée qui peuvent égarer le diagnostic si l'examen otoscopique n'est pas effectué ;
- soit d'une autre localisation infectieuse, telle une conjonctivite purulente.

La symptomatologie clinique peut orienter vers la bactérie responsable : OMA associée à une conjonctivite purulente oriente vers *H. influenzae*, OMA associée à de la fièvre

supérieure à 38,5 °C et des douleurs locales importantes orienterait plutôt vers *S. pneumoniae*.

L'examen otoscopique est la clef de voûte du diagnostic, les signes fonctionnels et généraux, bien qu'indispensables, n'ayant aucune spécificité [12,18].

Les signes otoscopiques retrouvés dans l'OMA purulente sont :

- l'inflammation : congestion ou hypervascularisation marquée ;
- associée à un épanchement rétrotympanique, disparition du triangle lumineux, extériorisé (otorrhée) ou non (opacité, effacement des reliefs normaux ou bombement) ;
- avec parfois un aspect jaunâtre : tympan tendu prêt à se rompre.

Le diagnostic de bombement du tympan pose le problème de la difficulté de l'interprétation de la vision monoculaire d'un relief vu en enfilade. L'apophyse externe du manche du marteau apporte une aide particulièrement intéressante dans les situations douteuses : sa non-visualisation affirme le bombement ; en revanche, sa visualisation n'exclut pas un bombement.

Un aspect tympanique évocateur d'OMA, en l'absence de signes fonctionnels ou généraux, ne doit pas faire porter le diagnostic d'OMA purulente, mais celui d'otite séromuqueuse (OSM) [240,244,252].

En l'absence de signes d'épanchement rétrotympanique, le diagnostic d'OMA purulente est peu probable [244].

5.3. OMA congestive

Des tympans congestifs, sans épanchement rétrotympanique, ne doivent pas faire prescrire d'antibiotique, mais justifient une surveillance.

5.4. Faut-il traiter toutes les OMA purulentes ?

La décision d'instaurer un traitement antibiotique dans l'OMA purulente doit prendre en compte les deux éléments suivants :

- l'antibiothérapie a diminué la mortalité et l'incidence des complications graves liées à cette infection, en particulier chez l'enfant jusqu'à deux ans ;
- chez les enfants de plus de deux ans, l'évolution spontanée, sans antibiotique, peut se faire vers la guérison, en particulier pour les otites à *H. influenzae*.

5.4.1. Complications graves

Depuis l'avènement des antibiotiques, les complications telles que les mastoïdites, les labyrinthites, les abcès du cerveau, les paralysies faciales et les thrombophlébites septiques sont devenues exceptionnelles. L'utilisation des antibiotiques a réduit de façon considérable la mortalité liée aux OMA purulentes aux États-Unis [252]. Avant l'ère des antibiotiques, la mortalité directement liée à l'OMA purulente était plus importante que celle liée aux méningites. Ce nombre de décès est à rapprocher du nombre considérable de cas

d'OMA diagnostiqués aux États-Unis (plus de 15 millions par an) [235].

L'origine de la majorité des bactériémies et des méningites de l'enfant est une infection ORL dont font partie les otites.

5.4.2. Guérison spontanée

Les études cliniques d'antibiotiques vs placebo montrent que la majorité des OMA purulentes guérit spontanément [253]. En effet, approximativement, 80 % des patients non traités sont guéris entre le 7^e et 14^e jour, contre 95 % environ de ceux qui ont reçu un antibiotique [21].

Ainsi, il apparaît que sur l'ensemble des enfants recevant une antibiothérapie, cette dernière n'est réellement bénéfique que pour quelques-uns. Le corollaire étant que pour améliorer certains enfants par l'antibiothérapie, beaucoup sont traités inutilement [254]. La guérison spontanée est plus fréquente si l'âge est supérieur à six mois ou s'il s'agit d'une infection à *Haemophilus*.

Cet effet relativement modeste de l'antibiothérapie a conduit plusieurs pays à tenter de réduire la prescription d'antibiotiques dans l'OMA purulente, en la limitant aux patients qui ont le plus de chance d'en bénéficier. Aux Pays-Bas, depuis plus de dix ans, l'attitude recommandée est de ne pas traiter d'emblée par antibiotique les OMA purulentes après l'âge de dix mois (sauf terrain particulier) et de se contenter d'un traitement symptomatique, l'antibiotique n'étant prescrit qu'en cas de persistance des symptômes au-delà de 48 heures ou en cas de survenue de complication. Ainsi, moins de 40 % des patients reçoivent une antibiothérapie contre plus de 90 % en France ou aux États-Unis.

Deux remarques doivent cependant être mises en avant :

- les deux études qui ont fondé cette attitude n'ont inclus que des enfants de plus de deux ans [255,256] ;
- l'application de telles recommandations suppose la mise en place d'une surveillance stricte des patients.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans la prise en charge des OMA purulentes :

- l'âge des patients est probablement le facteur le plus important [257,258]. Les pourcentages de guérison sont d'autant plus élevés que les enfants sont plus âgés. De plus, c'est avant l'âge de deux ans, que le risque de complications infectieuses graves (bactériémies, méningites, mastoïdites) est le plus important ;
- la symptomatologie clinique : les otites fébriles et douloureuses semblent évoluer moins favorablement que les otites peu symptomatiques. Les otites avec otorrhée ont une évolution moins favorable ;
- la bactérie responsable : les otites à pneumocoque et à streptocoque du groupe A ont une évolution spontanée plus sévère sans antibiotique [243].

Le bénéfice attendu de l'antibiothérapie paraît donc d'autant plus important que l'enfant est jeune et symptomatique (fièvre importante, irritabilité, otalgie).

Les antibiotiques sont indiqués devant une OMA purulente, notamment chez l'enfant de moins de deux ans en pré-

sence d'un aspect otoscopique évocateur et de signes fonctionnels et/ou généraux d'installation aiguë.

Chez l'enfant de plus de deux ans, le diagnostic d'OMA purulente est plus facile à établir. L'enfant peut exprimer verbalement l'otalgie et l'examen des tympans est plus facile. L'existence d'une otalgie évoluant depuis 24 heures et d'une fièvre élevée associées à un bombement du tympan justifient la prescription d'une antibiothérapie.

Cependant, l'abstention d'antibiothérapie en première intention est possible chez l'enfant de plus de deux ans, lorsque l'OMA est peu symptomatique (tympan d'OMA purulente mais fièvre modérée et otalgie absente ou modérée), sous couvert d'une surveillance clinique rapprochée.

Les antibiotiques ne sont pas indiqués dans les OSM, sauf si leur évolution est prolongée au-delà de trois mois. Cependant une évolution prolongée et une hypoacousie incitent à un avis ORL spécialisé.

5.4.3. Tympans mal ou non vus

Des conditions d'examen difficiles ou un bouchon de cérumen, en particulier chez le nourrisson, peuvent empêcher de visualiser les tympans. Dans ce cas l'antibiothérapie ne doit pas être prescrite à l'aveugle. En cas de difficulté pour nettoyer les conduits auditifs :

- après l'âge de deux ans, en l'absence d'otalgie, le diagnostic d'OMA purulente est très improbable ;
- avant deux ans, devant des symptômes pouvant évoquer une otite, la visualisation des tympans est nécessaire et le recours à l'ORL doit être envisagé.

5.4.4. Autres traitements

Les autres traitements médicaux sont purement symptomatiques.

Il s'agit du traitement symptomatique de la fièvre par des mesures physiques et la prescription d'un traitement antipyrétique et antalgique (cf. Annexe 13) [39].

Aucune étude n'a démontré l'intérêt d'une alternance ou d'une association systématique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas recommandés en dehors de l'ibuprofène. Dans le traitement symptomatique des OMA, une des rares études évaluant l'efficacité de l'ibuprofène vs le paracétamol concluait à une équivalence entre les deux traitements [259]. Les effets indésirables de l'ibuprofène chez l'enfant sont plus fréquents que ceux du paracétamol.

Des formulations d'antalgiques incluant de la codéine peuvent être utilisées dans les formes hyperalgiques, dans le respect de leur AMM.

L'efficacité des anesthésiques locaux n'est pas démontrée dans l'OMA.

Les gouttes auriculaires contenant des antibiotiques n'ont aucune indication dans l'OMA et sont réservées au traitement des otites externes [43,260].

5.4.5. La paracentèse

La paracentèse est indiquée chez le nourrisson, pour lequel un avis spécialisé ORL est justifié [261] :

- chez l'enfant hyperalgique, quand le tympan est fortement bombé ;
- pour documenter bactériologiquement (culture et antibiogramme) les échecs du traitement antibiotique.

5.4.6. Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent et OMA

Le rôle du vaccin dans la prévention des otites diagnostiquées en médecine de ville est modeste (moins de 10 %) probablement du fait de la difficulté diagnostique entraînant une confusion fréquente entre OMA congestive et OMA purulente. En revanche, il prévient un tiers des otites à pneumocoque vraies documentées par paracentèse. Cependant, il peut modifier l'épidémiologie bactérienne des otites chez les sujets vaccinés (diminution des pneumocoques appartenant aux sérotypes vaccinaux et augmentation relatives d'*H. influenzae* et des sérotypes non vaccinaux) [262–266]. Il faut souligner que la vaccination antipneumococcique ne remet pas en cause les choix thérapeutiques proposés dans l'OMA. Les indications de cette vaccination sont celles recommandées dans le calendrier vaccinal, de l'année en cours [267].

5.4.7. Vaccin *H. influenzae* de type b et OMA

Le vaccin *H. influenzae* de type b a été développé pour prévenir exclusivement les infections invasives à *H. influenzae* de type b. Or, les souches responsables d'otites moyennes aiguës sont pratiquement toujours non capsulées (moins de 1 % des souches sont de type b dans les OMA). Ainsi, le vaccin n'a pas d'impact sur les otites à *Haemophilus*.

5.5. Taux d'antibiorésistance des bactéries impliquées actuellement et conséquences cliniques chez l'enfant

5.5.1. Épidémiologie bactérienne de l'OMA purulente

L'épidémiologie bactérienne des otites est connue et stable depuis de nombreuses années. Les principales bactéries en cause dans l'OMA purulente de l'enfant de plus de trois mois sont *S. pneumoniae* (25 à 40 %), *H. influenzae* (30 à 40 %) et *B. catarrhalis*. *S. pyogenes* (streptocoque du groupe A) et *S. aureus* jouent un rôle mineur (< 5 %) [238,240].

L'association de plusieurs bactéries est rare mais possible, de même que la surinfection par deux bactéries différentes dans chaque oreille.

Les virus respiratoires sont parfois trouvés isolément ou en association avec des bactéries dans le liquide auriculaire.

5.5.2. Résistance aux antibiotiques

En France, il existe des données suffisamment fiables pour apprécier l'évolution de cette résistance. Depuis 1987 une dizaine d'études [238] ont été publiées sur l'épidémiologie et la résistance des bactéries isolées du pus présent dans la caisse du tympan et prélevé par paracentèse. De plus, des études s'appuyant sur des prélèvements nasopharyngés permettent d'apporter des données supplémentaires sur l'évolution des résistances car, à l'échelle collective, il existe une

bonne corrélation entre la microbiologie des prélèvements nasopharyngés et celle du liquide obtenu par paracentèse [268].

5.5.2.1. *Streptococcus pneumoniae*

Résistances aux antibiotiques. Parmi les souches de pneumocoque, celles isolées d'OMA sont les plus résistantes aux antibiotiques. Au moins deux raisons sont reconnues : pression de sélection (important volume de prescription d'antibiotique chez l'enfant de moins de trois ans), isolement de souches causes d'échec thérapeutique ayant justifié une paracentèse. Par ailleurs, la prévalence de ces résistances est d'une grande hétérogénéité selon les régions étudiées [193].

Résistance aux bêta-lactamines. Le mécanisme de résistance est lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important.

Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres bêta-lactamines telles que l'amoxicilline ou les céphalosporines. Les céphalosporines orales de 2^e ou 3^e génération sont peu ou inconstamment actives sur les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et sont inactives sur les souches résistantes à la pénicilline. Cette inactivité est en partie liée à leur absorption digestive faible conduisant à des concentrations sériques peu importantes. En revanche, les C3G par voie injectable restent habituellement actives.

Les dernières données issues des Observatoires Régionaux du Pneumocoque révèlent une faible augmentation des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée et une diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes. Le taux de pneumocoques de sensibilité diminuée atteint 73,5 % pour la pénicilline, 46,9 % pour l'amoxicilline et 27,6 % pour le céfotaxime [193]. Ces chiffres surestiment probablement un peu la réalité car nombre de prélèvements ont été effectués en situation d'échec. Plusieurs facteurs augmentent la probabilité d'être en présence d'une souche de sensibilité diminuée : antibiothérapie dans les trois derniers mois, fréquentation des crèches, échec d'un premier traitement [269,270]...

Il est important de souligner que l'existence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ne contre-indique pas l'emploi de ces antibiotiques à condition de les utiliser à une posologie appropriée permettant de surmonter la résistance et de maintenir l'activité clinique.

Résistances aux macrolides. Près de 80 % des souches isolées d'OMA sont résistantes aux macrolides. Parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 98,6 % sont résistantes aux macrolides [193].

Distribution des sérotypes, résistance aux antibiotiques et vaccin conjugué heptavalent. Cinq sérotypes (19F, 19A, 14, 6B, et 23F) représentent à eux seuls 77 % des sou-

ches isolées à partir d'OMA [193]. Ils sont contenus dans le vaccin conjugué heptavalent à l'exception du sérotype 19A. Parmi les différents sérotypes, certains sont le plus souvent associés à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Dans certains pays dont les États-Unis, l'Italie et Israël, il a été constaté l'émergence de sérotypes non vaccinaux de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines après généralisation de la vaccination contre le pneumocoque [271–273]. En France, où la vaccination est large mais non généralisée, ce phénomène n'a pas été mis en évidence à ce jour. En effet, il a été plutôt constaté une stabilisation voire une baisse de la résistance. Une surveillance épidémiologique des sérotypes reste nécessaire. Celle-ci est réalisée notamment par le Centre National de Référence des Pneumocoques [193].

5.5.2.2. *Hæmophilus influenzae*

Le premier mécanisme essentiel de la résistance d'*H. influenzae* aux bêta-lactamines est une sécrétion de bêta-lactamase. Il est observé chez 26,5 % (215/811) des souches étudiées par le Centre National de Référence des *H. influenzae* en 2004. Parmi les souches isolées de pus d'otite, il est de 25,9 % (14/54) [194]. Ce mécanisme de résistance rend inactif l'amoxicilline et à un moindre degré, les céphalosporines de première génération.

Un autre mécanisme de résistance vis-à-vis des bêta-lactamines a été observé. Il s'agit d'un mécanisme non enzymatique reposant sur une modification de la cible des bêta-lactamines, les PLP ou protéines de liaison à la pénicilline. Ces souches sont appelées BLNAR (souches résistantes à l'ampicilline sans production de bêta-lactamase). Les souches BLNAR restent toutefois habituellement sensibles à l'amoxicilline à forte dose et aux céphalosporines de troisième génération orales et injectables [195]. Certaines souches cumulent les deux mécanismes de résistance. La fréquence des souches BLNAR en 2004 est de 22,4 % ; la situation est en évolution par rapport à celle de 2003 (16,2 %) [194].

La résistance aux autres antibiotiques évolue peu et pour l'ensemble des souches, 3,3 % sont résistantes à la tétracycline et 16,7 % au cotrimoxazole.

Les macrolides sont naturellement peu ou pas actifs sur cette espèce bactérienne.

5.5.2.3. *Branhamella catarrhalis*

Le rôle pathogène de *B. catarrhalis* est discuté. Actuellement, plus de 90 % des souches sont résistantes à l'amoxicilline par sécrétion de bêta-lactamases. L'amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de deuxième et troisième génération sont actives sur ces souches. Cette espèce bactérienne reste sensible aux macrolides et aux sulfamides.

5.5.3. Corrélations entre résistance et échec

Si les situations d'échec de l'antibiothérapie dans l'OMA purulente peuvent être liées à la résistance des bactéries impliquées, l'augmentation de cette dernière ne s'est pas accompagnée d'une augmentation parallèle des échecs.

La première explication est que de nombreux enfants reçoivent un antibiotique devant une rhinopharyngite avec tympan congestifs (OMA congestive). Dans ce cas, l'infection est purement virale et aurait guéri spontanément.

Devant une authentique OMA purulente, la rareté des échecs apparents est liée au fait qu'une OMA dans laquelle est impliquée une bactérie résistante *in vitro* à l'antibiotique prescrit évolue le plus souvent spontanément vers la guérison en l'absence de tout traitement.

La résistance du pneumocoque aux antibiotiques augmente indiscutablement le nombre d'échecs. Géhanno a montré dans une étude non comparative avec le céfuroxime-axétil, que le taux d'échecs est de 7,5 % lorsque le pneumocoque est sensible à la pénicilline, de 10 % quand le pneumocoque est de sensibilité diminuée, et de 25 % quand le pneumocoque est résistant à la pénicilline [274].

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude sur le portage rhinopharyngé : le portage rhinopharyngé d'un pneumocoque résistant à la pénicilline augmente le risque d'échecs du traitement antibiotique dans l'OMA purulente [275].

Il est important de rappeler que le prélèvement rhinopharyngé, utile pour les études épidémiologiques, n'a pas sa place en pratique courante chez un patient donné pour la conduite du traitement d'une OMA.

5.6. Antibiothérapie

5.6.1. Indication

L'antibiothérapie est indiquée dans l'OMA purulente en tenant compte essentiellement de deux facteurs : l'âge (inférieure ou supérieure à deux ans) et l'intensité du tableau clinique.

- Chez l'enfant de moins de deux ans, l'antibiothérapie d'emblée est recommandée.
- Chez l'enfant de plus de deux ans peu symptomatique, l'abstention en première intention de l'antibiothérapie est licite ; en revanche, si la symptomatologie est bruyante (fièvre élevée, otalgie intense), une antibiothérapie doit être prescrite.

Le choix de l'abstention doit s'accompagner d'une réévaluation de l'enfant à 48–72 heures sous traitement symptomatique.

L'antibiothérapie n'est pas indiquée dans :

- l'OMA congestive ;
- l'otite sérumuqueuse.

Toutefois, une persistance des symptômes (au-delà de trois jours pour l'OMA congestive et jusqu'à trois mois pour l'otite sérumuqueuse) peut faire réévaluer l'indication de l'antibiothérapie et la nécessité d'un avis spécialisé notamment pour l'otite sérumuqueuse.

5.6.2. Traitement

L'Annexe 11 propose un arbre décisionnel sur la conduite thérapeutique devant une OMA purulente.

L'antibiothérapie par voie orale a pour objectifs de traiter rapidement le foyer infectieux, d'éviter une diffusion locorégionale, ou systémique et de soulager rapidement le patient.

Les études cliniques comparant deux antibiotiques dans l'OMA sont nécessaires mais insuffisantes. Les différences entre les divers antibiotiques, en terme d'efficacité clinique, sont généralement trop faibles pour être mises en évidence dans des études classiques. En effet, il faudrait des effectifs d'enfants dépassant plusieurs centaines, ce qui est très difficile à réaliser. Même à une période et dans une région où les souches de pneumocoques résistantes sont prédominantes, l'inclusion dans les études d'OMA vraisemblablement congestives ne relevant pas d'une antibiothérapie, le fort taux de guérison spontané des OMA, l'activité des différentes molécules sur *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Streptococcus* du groupe A, et les souches sensibles de *S. pneumoniae*, rendent illusoire la possibilité de faire apparaître une différence significative entre deux antibiotiques.

- Traitement recommandé : les bêta-lactamines

Il ressort des différentes études et de l'épidémiologie des OMA en France que l'association amoxicilline-acide clavulanique, le cefpodoxime-proxétel et le céfuroxime-axétil ont le profil le plus adapté aux bactéries impliquées dans l'OMA purulente.

La ceftriaxone en une injection IM unique de 50 mg/kg a obtenu une AMM pour l'OMA purulente. Cependant, ce traitement ne doit être prescrit qu'exceptionnellement notamment chez le nourrisson de moins de 30 mois, en cas d'impossibilité d'assurer un traitement adapté par voie orale, tout particulièrement en cas d'otite moyenne aiguë suspectée d'être due au pneumocoque dans les régions à forte prévalence de résistance du pneumocoque à la pénicilline [234].

Pour le syndrome otite-conjonctivite orientant vers *H. influenzae*, le cefixime serait l'antibiotique de choix en raison de son activité supérieure sur *H. influenzae* par rapport aux autres céphalosporines orales (y compris sur les souches BLNAR) [276]. Cependant, cet antibiotique n'est pas recommandé en traitement probabiliste car il est inactif vis-à-vis du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. Dans le cadre restreint de ce syndrome, le cefpodoxime-proxétel est alors l'antibiotique à prescrire en première intention. Il a en effet la meilleure activité sur *H. influenzae* parmi les bêta-lactamines par voie orale recommandées ci-dessus [195,277].

- Allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines (cf. Annexe 12) : cefpodoxime-proxétel ou le céfuroxime-axétil
- En cas de contre-indication aux bêta-lactamines

L'association érythromycine-sulfafurazole ne peut plus être recommandée en première intention, sauf en cas d'allergie aux pénicillines avec contre-indications aux céphalosporines chez l'enfant de moins de six ans. Cependant, il est important de souligner qu'il existe un risque d'échec bactériologique important compte tenu du taux de résistances actuel.

La pristinamycine, ayant l'AMM dans les infections ORL, est recommandée lors d'allergie aux bêta-lactamines chez les enfants de plus de six ans.

Quel que soit l'antibiotique choisi, les règles de prescription sont les mêmes :

- respect des doses et du rythme d'administration ;
- réévaluation du traitement si à 48 à 72 heures après le début du traitement les signes fonctionnels et généraux n'ont pas disparu ;
- contrôle des tympans à distance de la fin du traitement en cas d'otite récidivante ou d'échec préalable de l'antibiothérapie. En cas d'évolution clinique favorable, le contrôle systématique des tympans en fin de traitement n'est pas nécessaire.

À la fin du traitement, un épanchement rétrotympanique asymptomatique peut durer plusieurs semaines. Celui-ci est d'autant plus fréquent que l'enfant a un âge inférieur à deux ans. Les récidives d'OMA purulentes dans les jours ou semaines qui suivent l'arrêt du traitement antibiotique sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune. En moyenne, chez les nourrissons de moins de deux ans, elles surviennent dans près d'un tiers des cas. Il s'agit alors le plus souvent d'une ré-infection par une bactérie différente du premier épisode.

5.6.3. Durée du traitement

La durée est habituellement de huit à dix jours.

Avant l'âge de deux ans, trois études [278,279] montrent qu'un traitement de cinq jours est significativement moins efficace, en particulier pour les enfants en crèche.

Chez les enfants de plus de deux ans une méta-analyse montre que, les données sont suffisantes pour recommander un traitement plus court, de cinq jours [280].

5.6.4. Définition et gestion des échecs

L'échec du traitement antibiotique est défini par l'aggravation, la persistance au-delà de 48 heures après le début du traitement antibiotique, ou la réapparition dans les quatre jours suivant la fin du traitement, des signes fonctionnels ou généraux, associées à des signes otoscopiques d'OMA purulente. Cette éventualité, surtout à envisager chez les nourrissons de moins de deux ans, impose une paracentèse avec prélèvement bactériologique, suivie d'un changement d'antibiotique qui est fonction du premier antibiotique utilisé et des bactéries isolées [281].

L'épidémiologie microbienne des échecs est actuellement bien décrite en France : aucune bactérie n'est trouvée après culture du liquide de paracentèse dans 30 à 45 % des cas. Quand la microbiologie est positive, le pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (essentiellement résistant) est la première bactérie isolée (> 50 %) suivi d'*H. influenzae* (40 %).

- Amoxicilline forte dose

Dans les OMA purulentes, en cas d'échec d'un traitement probabiliste de 72 heures et de documentation bacté-

riologique d'un *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G ou de pneumocoque résistant, la posologie recommandée (nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché accordé à l'amoxicilline) est de 150 mg/kg par jour en trois prises pendant dix jours. Des données cliniques actualisées ont montré, en effet, à cette posologie une éradication bactérienne pour des souches de *S. pneumoniae* ayant une CMI à l'amoxicilline inférieure ou égale à 2 mg/l [282].

- Ceftriaxone

La ceftriaxone (50 mg/kg par jour pendant trois jours) est équivalente à l'amoxicilline forte dose dans le traitement des échecs du traitement probabiliste [283,284].

En cas d'*H. influenzae* résistant, les céphalosporines de 3^e génération, orales ou injectables, sont une possibilité d'activité équivalente par rapport à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Lorsque la culture du liquide de paracentèse est négative, une simple surveillance s'impose dans un premier temps, avec réévaluation secondaire de la situation.

5.7. Otite moyenne aiguë de l'adulte

L'OMA purulente est rare chez l'adulte. Son diagnostic est facile avant la perforation spontanée, compte-tenu du caractère très expressif de l'otalgie, qui est violente, profonde, pulsatile.

L'otoscopie la confirme, montrant un tympan habituellement rouge et bombé. Lorsque le tympan s'est perforé, le diagnostic peut se discuter avec une otite externe, d'autant plus qu'il existe un contexte étiologique évocateur de cette éventualité. L'aspiration des sécrétions purulentes qui encombrant le conduit auditif externe est nécessaire pour voir le tympan. Parfois, une visite de contrôle est utile.

Devant l'absence d'étude épidémiologique, les bactéries de l'OMA purulente de l'adulte sont *a priori* les mêmes que celles de l'enfant, essentiellement *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*. La prévalence des souches résistantes est moindre que chez l'enfant. Cependant la résistance doit être prise en compte, d'autant plus que les otites à pneumocoque se compliquent de méningite. En effet, 25 % des méningites à pneumocoque de l'adulte ont pour point de départ une OMA purulente.

Traitement de l'OMA :

- amoxicilline-acide clavulanique, la dose totale d'amoxicilline ne doit pas être inférieure à 3 g/j en trois prises, en raison du pneumocoque ;
- les céphalosporines orales de 2^e génération (céfuroxime-axétil) et certaines céphalosporines orales de 3^e génération (céfotiam-hexétil, céfpodoxime-proxétil) ;
- la pristinamycine, notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines.

Les fluoroquinolones antipneumococciques (lévofloxacine ou moxifloxacine) n'ont pas l'indication dans les OMA purulentes.

Annexe 1. Traitements antibiotiques courts recommandés pour les angines à SGA**β-LACTAMINES**

Principe actif	Durée de traitement	Posologie
Pénicilline		
amoxicilline	6 jours	adulte : 2 g/j en 2 prises enfant > 30 mois : 50 mg/kg/j en 2 prises
Céphalosporine de 2^{ème} génération		
céfuroxime-axétil	4 jours	adulte : 500 mg/j en 2 prises. enfant : 30 mg/kg/j en 2 prises, sans dépasser la posologie adulte (soit 500 mg/jour)
Céphalosporines de 3^{ème} génération		
cefepodoxime-proxétil	5 jours	adulte : 200 mg/j en 2 prises enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises
céfotiam-hexétil	5 jours	adulte : 400 mg/j en 2 prises

STREPTOGRAMINES (SYNERGISTINES)

Principe actif	Durée de traitement	Posologie
pristinamycine	au moins 8 jours	adulte : 2 g/j en 2 prises enfant > 6 ans : 50 mg/kg/j en 2 prises

MACROLIDES*

Principe actif	Durée de traitement	Posologie
azithromycine	3 jours	adulte : 500 mg/j en une prise unique journalière enfant > 3 ans : 20 mg/kg/j, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte
clarithromycine (standard)	5 jours	adulte : 500 mg/j en 2 prises enfant : 15 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser la posologie adulte (soit 500 mg/j)
clarithromycine (LP)	5 jours	adulte : 500 mg/j en une prise journalière
josamycine	5 jours	adulte : 2 g/j en 2 prises enfant : 50 mg/kg/j en 2 prises

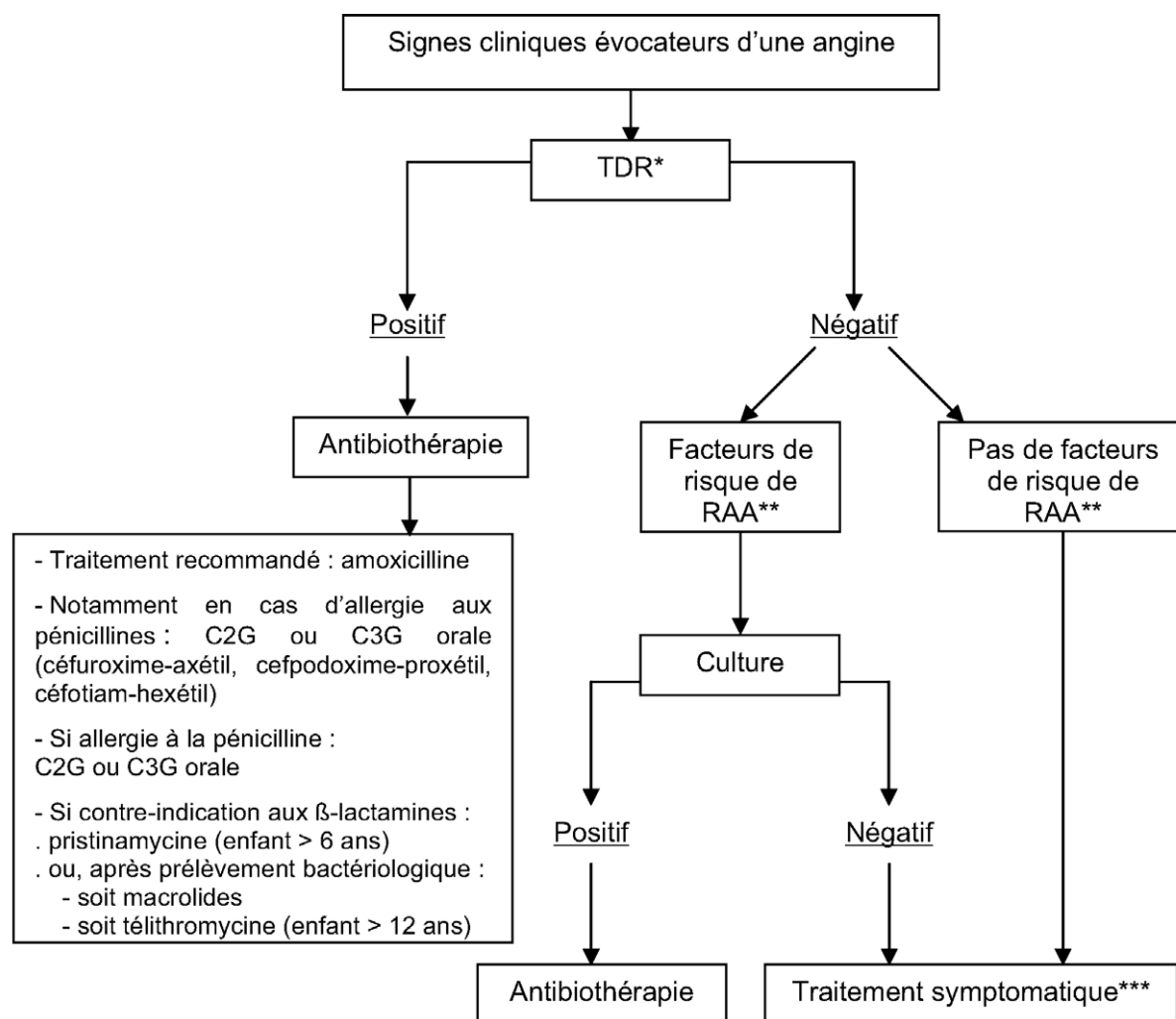
* Après prélèvement de gorge pour culture bactériologique et antibiogramme.

KETOLIDES*

Principe actif	Durée de traitement	Posologie
télithromycine**	5 jours	adulte : 800 mg une fois par jour enfant > 12 ans : 800 mg une fois par jour

* Après prélèvement de gorge pour culture bactériologique et antibiogramme.

** Non remboursée dans cette indication.

Annexe 2. Prise en charge de l'angine

* Réalisation du TDR systématique chez l'enfant et si score de Mac Isaac ≥ 2 chez l'adulte

** Facteurs de risque de RAA :

- antécédent personnel de RAA ;
- âge compris entre 5 et 25 ans associé à la notion de séjours en régions d'endémie de RAA (Afrique, DOM-TOM) ou éventuellement à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée) ou à des antécédents d'épisodes multiples d'angine à SGA.

*** Antalgique et/ou antipyrétique.

Annexe 3. Localisation et traitement des sinusites aiguës de l'adulte

Localisation	Symptomatologie	Antibiothérapie
Maxillaire	• Douleur infra-orbitaire unilatérale ou bilatérale avec augmentation lorsque la tête est penchée en avant ; parfois pulsatile et maximale en fin d'après midi et la nuit.	• Amoxicilline-acide clavulanique (2 ou 3 g/j d'amoxicilline) • Céphalosporines 2 ^e et 3 ^e génération (sauf céfixime) : céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil • Pristinamycine, télichromycine, notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines. • En cas d'échec d'une 1 ^{re} antibiothérapie après documentation bactériologique, fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine ou moxifloxacine)*
Frontale	• Céphalée sus-orbitaire.	• Idem avec amoxicilline-acide clavulanique à 3 g/j d'amoxicilline ou • fluoroquinolone antipneumococcique (lévofloxacine ou moxifloxacine)
Ethmoïdale	• Comblement de l'angle interne de l'œil, œdème palpébral. • Céphalée rétro-orbitaire.	• Idem avec amoxicilline-acide clavulanique à 3 g/j d'amoxicilline ou • fluoroquinolone antipneumococcique (lévofloxacine ou moxifloxacine)
Sphénoïdale	• Céphalée rétro-orbitaire permanente, irradiant au vertex, pouvant simuler par son siège, son intensité et sa permanence une douleur d'hypertension intracrânienne. • Écoulement purulent sur la paroi pharyngée postérieure (siège très postérieur de l'ostium de drainage sinusien) visible à l'abaisse-langue	• Idem avec amoxicilline-acide clavulanique à 3 g/j d'amoxicilline ou • fluoroquinolone antipneumococcique (lévofloxacine ou moxifloxacine)

* La moxifloxacine a montré une supériorité microbiologique et pharmacologique par rapport à la lévofloxacine vis-à-vis du pneumocoque. Toutefois, la pertinence clinique de cette différence entre les deux molécules n'est pas actuellement validée par une étude clinique.

Annexe 4. Indications, posologies des antibiotiques recommandés et durées de traitement dans les sinusites aiguës de l'adulte

Classes et/ou molécules antibiotiques		Posologies	Durées (jours)
Amoxicilline-acide clavulanique (<i>rapport de dose</i> : 8/1) (voie orale)		• Sinusites maxillaires aiguës : 2 ou 3 g/j en deux ou trois prises • Autres formes de sinusites : 3 g/j en trois prises	sept à dix
Céphalosporines (voie orale)	C2G céfuroxime–axétil	500 mg/j en deux prises à 12 heures d'intervalle	cinq
	C3G cefpodoxime–proxétil	400 mg/j en deux prises à 12 heures d'intervalle	cinq
	céfotiam–hexétil	400 mg/j, en deux prises en 12 heures d'intervalle	cinq
		800 mg/j en une prise	cinq
Télithromycine		2 g/j en deux prises	quatre
Pristinamycine			
Fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (voie orale) : réservées aux échecs d'une première antibiothérapie après documentation bactériologique ou localisations autres que maxillaire.			
	lévofloxacine	500 mg/j en une prise	sept à dix
	moxifloxacine	400 mg/j en une prise	sept à dix

Le choix de l'antibiotique de première intention doit tenir compte du spectre d'activité des molécules et des données d'épidémiologie bactérienne. Ainsi, l'amoxicilline et les macrolides ne sont plus recommandés en 1^{re} intention dans le traitement des sinusites aiguës.

Annexe 5.**Formation des cavités sinusiennes**

Les cavités sinusiennes se forment progressivement pendant la petite enfance :

- les cellules ethmoïdales sont les premières à apparaître dès les premiers mois après la naissance,
- les sinus maxillaires apparaissent à partir de l'âge de trois à quatre ans ;
- les sinus frontaux vers cinq à dix ans ;
- le sinus sphénoïdal vers 10–15 ans.

Ponction et aspiration sinusienne

La ponction du sinus est très douloureuse et ne peut être faite chez l'enfant que sous anesthésie générale, ce qui en limite les indications aux sinusites maxillaires compliquées ou survenant sur un terrain particulier (enfant sous chimiothérapie) [221].

Le diagnostic bactériologique peut être approché par un prélèvement fait au méat moyen [285], ce qui nécessite une grande habitude de la rhinoscopie antérieure à l'optique. Il n'existe pas de consensus sur la validité de ces prélèvements [221].

Annexe 6. Indications, posologies des antibiotiques et durées de traitement recommandées dans les sinusites aiguës de l'enfant

Classes et/ou molécules antibiotiques	Posologies	Durées (jours)
Amoxicilline–acide clavulanique (8/1) (voie orale)	80 mg/kg par jour en trois prises, sans dépasser la posologie de 3 g/j	sept à dix
Céphalosporines (voie orale) : Cefpodoxime–proxetil	8 mg/kg par jour répartis en deux administrations à 12 heures d'intervalle	sept à dix
Pristinamycine (supérieur à six ans)	50 mg/kg par jour en deux prises ; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg par jour.	sept à dix

Annexe 7. Matériels et techniques otoscopiques

Le tympan peut s'examiner avec différents appareils : otoscope, otoscope pneumatique, otoendoscope et microscope (voir encadré « Matériels et techniques d'examens et précautions »). Le diagnostic de certitude d'épanchement rétrotympanique repose sur la paracentèse (examen de référence), sur l'impédancemétrie et la réflectométrie acoustique.

L'otoscope est l'appareil le plus souvent utilisé et permet le diagnostic dans la plupart des cas.

L'otoscope pneumatique permettrait d'apprécier la mobilité tympanique : une mobilité tympanique réduite témoigne de la présence d'un épanchement rétrotympanique, le corollaire étant qu'une mobilité tympanique normale élimine un épanchement donc une OMA purulente ou une OSM. L'utilisation de cette technique devrait être favorisée en France.

L'examen combinant le miroir de Clar ($\pm$ loupe grossissante) avec un spéculum introduit dans le conduit auditif (CAE) est possible mais moins utilisé...

L'otoendoscope et le microscope permettent un examen plus performant. Ces appareils, bien plus onéreux, restent en pratique du domaine de praticiens expérimentés, en particulier de certains pédiatres pour le premier et des ORL pour le second.

L'otoscope

L'otoscope est le matériel le plus largement répandu et permet le plus souvent de faire le diagnostic. Il est constitué d'un manche contenant la source d'énergie (piles ou batteries rechargeables), d'une loupe, d'une source de lumière et de spéculums interchangeables de diamètre variable permettant de s'adapter à la taille du CAE.

La source de lumière est le point le plus important. Les otoscopes dont la partie centrale est occupée par une ampoule occultant le quart du champ de vision ne sont pas conseillés. Le meilleur éclairage est fourni par une lampe (de préférence halogène) située dans le manche, fournissant une lumière transmise sur le pourtour du spéculum par des fibres de verre.

Enfin, le meilleur otoscope ne donnera pas satisfaction si les piles ne sont pas changées régulièrement (tous les deux ans pour les batteries rechargeables) et si les lampes ne sont pas changées régulièrement.

Avantages : matériel peu onéreux, très répandu, fournissant, avec les techniques modernes, un éclairage d'excellente qualité.

Inconvénients : si le conduit est encombré et nécessite un geste de nettoyage, la présence de la loupe peut être une gêne.

L'otoscope pneumatique

Il s'agit d'une variante du matériel précédant, souvent livrée d'origine. Une prise d'air latérale attenante à la tête de l'otoscope permet de brancher un tuyau en caoutchouc couplé à une poire (matériel en général non livré).

Cette technique d'examen, ancienne puisque décrite dès 1864, permet de donner des renseignements d'ordre dynamique sur l'état du tympan. En faisant varier la pression dans le conduit au moyen de la poire, le tympan subit une pression positive ou négative qui le mobilise (variation de la forme du triangle lumineux) s'il n'existe pas de rétention dans la cavité tympanique.

Avantages : le coût de l'équipement est minime et le principe en est simple.

Inconvénients : si le principe de l'otoscopie pneumatique est simple, sa technique suppose une bonne maîtrise de l'otoscopie. Tout d'abord, le tympan doit être vu dans son intégralité puisque le triangle lumineux se situe sur la partie antérieure de la membrane tympanique. Ensuite, les deux mains de l'examineur devront à la fois tenir le pavillon, l'otoscope et faire varier la pression sur la poire, ce qui nécessite un bon entraînement et une pratique quotidienne. L'étanchéité doit être parfaite entre le spéculum et le conduit, ce qui nécessite l'utilisation de spéculums à extrémité épaissie, plus chers à l'achat et réduisant le champ de vision d'autant. Les faux positifs (fuite d'air entre le conduit et le spéculum) comme les faux négatifs (variations excessives de la pression sur la poire) sont fréquents.

Le miroir de Clar

Il s'agit d'un casque composé d'un miroir parabolique, perforé permettant la vision de l'examineur, associé à une source lumineuse, fournie soit par une ampoule de faible voltage, soit par un système de lumière froide. Ce système optique permet de focaliser les rayons lumineux sur la zone à examiner. Ce matériel est couramment utilisé par le spécialiste ORL, peu par le médecin généraliste.

Les spéculums utilisés sont habituellement métalliques, avec un grand choix de tailles, mais rien ne s'oppose à l'emploi des spéculums à usage unique utilisés sur les otoscopes.

Avantages : la qualité de l'éclairage est incomparable. Le miroir de Clar laisse en outre les mains libres et permet d'assurer un bon éclairage pendant le nettoyage du conduit. C'est un matériel utilisable pour d'autres types d'examens (gorge, gynécologie par exemple). Les ampoules sont standard, d'un coût réduit. Les spéculums utilisés sont d'un poids très faible et moins traumatisant si la tête de l'enfant bouge.

Inconvénients : l'encombrement du miroir ne permet pas de le mettre dans une sacoche de visite. Les miroirs d'entrée de gamme sont peu maniables, tenant mal sur la tête lorsqu'on doit se pencher. Son emploi nécessite un apprentissage, en particulier pour régler la focalisation et bien utiliser son œil directeur. L'utilisation de spéculums métalliques suppose un système de stérilisation coûteux.

L'oto-endoscope

Il s'agit d'un matériel récent, composé d'une optique rigide d'un diamètre de 2,7 mm éclairée par un système de lumière froide que l'on fait pénétrer dans le CAE. Certains matériels peuvent être montés sur un manche standard d'otoscope. L'oto-endoscopie transforme complètement le principe de l'examen otoscopique, car avec les matériels précédemment décrits, l'œil de l'examineur est à l'extérieur de l'oreille tandis qu'avec l'oto-endoscope, il est à « l'intérieur » du conduit.

Avantages : la qualité de l'image est incomparable du fait de l'éclairage et la définition de l'image perçue. Un système vidéo peut être adjoint, ce qui apporte à l'outil une dimension pédagogique appréciable. L'instrument, conduit sous contrôle de la vue, permet d'éviter certains obstacles (débris cérumineux, petits bouchons non obstructifs).

Inconvénients : le coût très important (> 1500 euros), le réserve aux praticiens particulièrement intéressés par l'otoscopie. De plus, son utilisation nécessite un apprentissage rigoureux car l'emploi d'un oto-endoscope par des mains inexpérimentées n'est pas exempt de dangers. Il ne permet aucun geste local. On ne peut également pas l'associer à l'otoscopie pneumatique. À noter que les nouvelles procédures de décontamination, même allégées, ne permettent pas actuellement de l'utiliser en routine quotidienne.

Le microscope opératoire

C'est l'instrument idéal, mais son coût et ses possibilités le destinent aux spécialistes ORL.

Annexe 8. Examens complémentaires dans l'OMA

L'impédancemétrie et la réflectométrie acoustique peuvent aider à établir l'existence d'un épanchement. De ce fait, ils peuvent avoir un intérêt théorique pour le diagnostic d'OMA. En pratique courante, ils n'ont pas leur place en phase aiguë de l'OMA. Par ailleurs, en l'absence d'interprétation en fonction de la symptomatologie otoscopique, ils ont une sensibilité et une spécificité médiocre pour le diagnostic d'OMA. Ces examens trouvent en fait leur place après la phase aiguë pour s'assurer en particulier d'une bonne fonction tubaire. Ils peuvent être complétés si nécessaire, chez l'enfant en âge d'en bénéficier, par un audiogramme.

Annexe 9. Bouchon de cérumen et technique de nettoyage du conduit auditif externe

Le cérumen est formé de la combinaison des sécrétions des glandes apocrines et sébacées. Sa couleur et sa consistance dépendent de l'ancienneté du cérumen, de l'état de la peau du conduit ainsi que de facteurs raciaux. Sa présence est normale dans les conduits et son élimination est habituellement spontanée vers l'extérieur. L'accumulation de cérumen peut être liée à l'abondance de sa sécrétion (terrain atopique par exemple), à la forme du conduit ou aux habitudes hygiéniques (bâtonnets par exemple).

Sa présence est souvent une gêne à l'examen des tympans et un obstacle important à l'établissement d'un diagnostic otologique, en particulier chez l'enfant.

Il existe deux manières d'éliminer l'obstacle du cérumen :

- soit préventivement lors des soins d'hygiène quotidienne : il convient de proscrire l'introduction de bâtonnets dans le conduit auditif externe qui a pour effet de repousser le cérumen vers le fond et de l'impacter sur le tympan. Il faut passer régulièrement de l'eau tiède dans les oreilles à l'occasion de la douche ou des shampoings.

L'instillation matin et soir de produits d'hygiène pour l'oreille externe prescrite pendant deux à sept jours précédant une consultation médicale permettra de faciliter la tâche de nettoyage du clinicien ;

- soit curativement lorsque le bouchon est constitué et constaté par le praticien. Deux situations différentes peuvent alors se présenter :

- du cérumen fluide agglutine les poils de l'entrée du conduit sans constituer de bouchon organisé. Dans ce cas, sous contrôle de la vue, introduire un porte-coton fin (les bâtonnets du commerce sont trop gros chez le nourrisson) en le faisant tourner entre les doigts de manière à coller les poils sur les parois. Dans la grande majorité des cas, cette manœuvre suffit à permettre la vision correcte du tympan.

- un bouchon s'est réellement constitué et obstrue la totalité ou la quasi-totalité du conduit. Il est alors nécessaire de le retirer pour visualiser le tympan.

Divers moyens sont à la disposition du pédiatre ou du médecin généraliste :

- nettoyage instrumental à sec sous contrôle de la vue au moyen d'une curette ou mieux, d'une anse souple en plastique moins traumatisante. La technique d'utilisation sera rigoureuse, en particulier la main tenant l'instrument devra toujours être solidaire de la tête du patient afin de pouvoir accompagner tout mouvement intempestif. Il faudra savoir s'arrêter et passer la main au spécialiste si l'ablation devient laborieuse, douloureuse ou fait saigner ;

- lavage de l'oreille à l'eau tiède en utilisant différents types de matériel. La poire classique à irrigation d'oreille est peu commode et difficile à utiliser pour retirer un bouchon. L'énéma est d'un maniement difficile. De plus, la grosseur de l'embout est mal adaptée au nourrisson. L'usage des jets dentaires de type Water-Pick a été décrit. Leur utilisation semble efficace mais dangereuse car la pression est assez forte et provoque des perforations tympaniques. Il est recommandé de la régler au tiers de la puissance maximale.

Une seringue de 10 ou 20 ml au bout de laquelle est inséré un cathon dont on a retiré l'aiguille peut également être utilisée avec profit pour pratiquer une irrigation.

Dans tous les cas, le jet d'eau tiède doit être dirigé vers le haut et l'avant, jamais directement sur le tympan. Les lavages sont souvent moins bien appréciés des enfants que le nettoyage instrumental, car plus douloureux sur une oreille déjà inflammatoire. De plus, après le lavage, l'aspect tympanique est modifié par la présence de l'eau.

Les techniques de lavage sont en tout état de cause contre-indiquées en cas de perforation tympanique (connue ou suspectée : otorrhée) ou d'aérateur trans-tympanique.

L'instillation de gouttes céruletiques pendant plusieurs jours pour ramollir le bouchon aide en général l'opération de lavage, mais cette technique ne peut être retenue dans le cas de l'urgence.

Annexe 10. Aspects tympaniques particuliers

Le tympan congestif isolé

Une hypervascularisation, localisée au pourtour du manche du marteau et/ou des vaisseaux injectés en périphérie ne sont pas synonymes d'otite moyenne aiguë purulente. Certes, il peut s'agir d'une otite au début, mais d'autres situations peuvent donner le même aspect : fièvre élevée, rhinopharyngite avec OMA congestive, cris de l'enfant, traumatismes du tympan, notamment après nettoyage. En cas de doute il faut revoir l'enfant dans les 24–48 heures.

Otalgie

L'existence d'une otalgie n'implique pas systématiquement une otite moyenne aiguë. Les autres causes possibles sont les suivantes :

- les pharyngites, les angines et les amygdalites, principales causes d'otalgie chez le grand enfant ;
- l'otite externe est un diagnostic différentiel à soulever systématiquement. Il existe une inflammation du CAE rendant l'examen otoscopique particulièrement douloureux. La douleur à la simple mobilisation du pavillon de l'oreille, l'existence d'une adénopathie prétragienne homolatérale sont très évocateurs. À l'examen, le conduit est plus ou moins inflammatoire, de diamètre réduit, rendant la visualisation du tympan souvent illusoire ;
- autres cas : les traumatismes et les corps étrangers du conduit auditif externe ; les douleurs dentaires ; les parotidites, les adéno-phlegmons du cou.

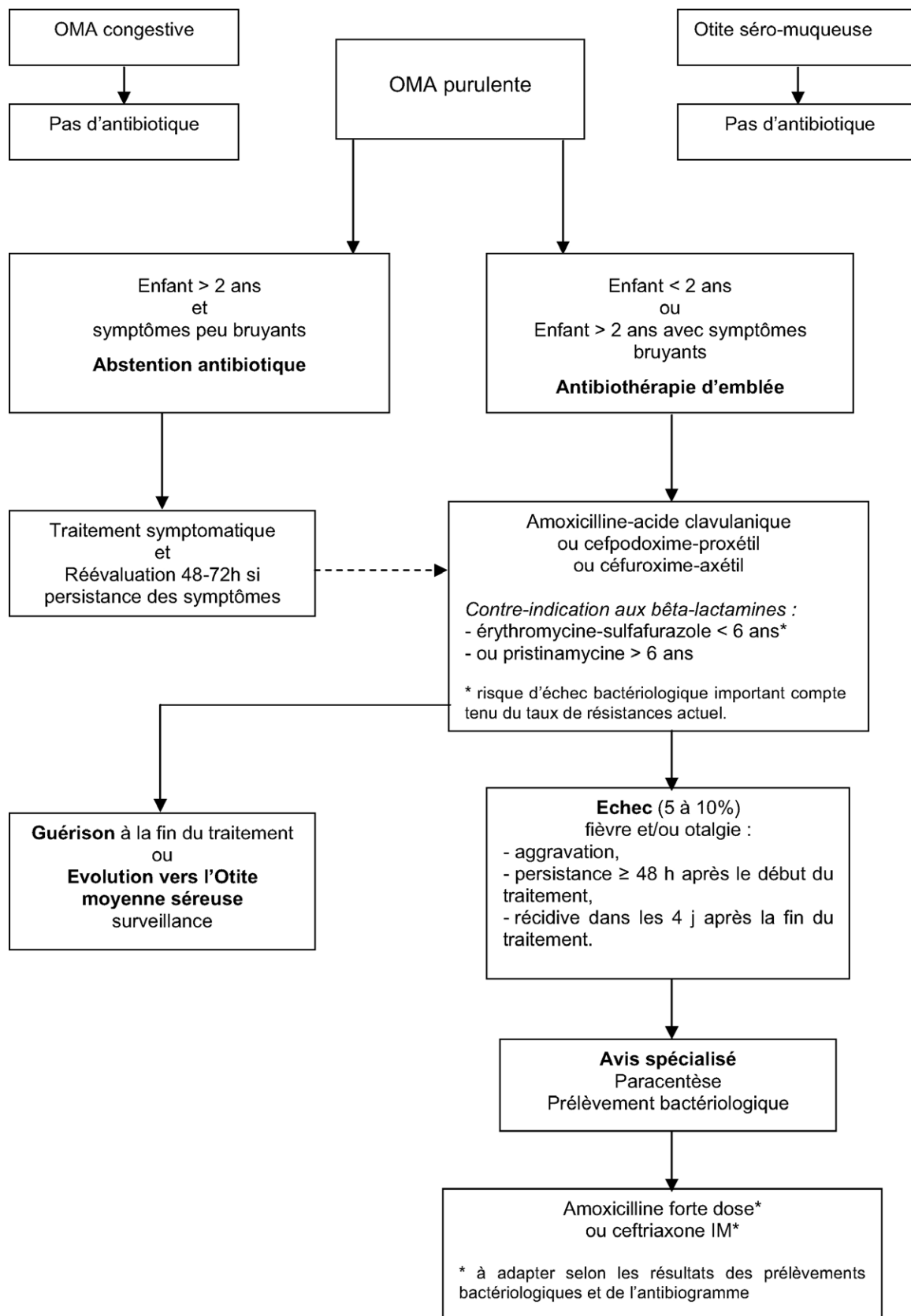
Otites phlycténulaires

Les otites phlycténulaires se révèlent souvent par une otalgie particulièrement vive et/ou une otorrhée qui est sérosanguinolante, claire ou louche. L'examen de l'oreille montre un aspect de bulles sérosanguinolantes lorsque le patient est vu précocément avant la phase de rupture. Au stade d'otorrhée, l'aspect bullaire peut parfois être observé sur l'oreille controlatérale. Ces otites surviennent par petites épidémies. Pendant longtemps, l'étiologie virale a été retenue, en incriminant notamment le virus de la grippe, puis *Mycoplasma pneumoniae*. En fait ces myringites bulleuses sont souvent associées à un épanchement rétrotympanique dans lequel les bactéries habituellement responsables des OMA (*H. influenzae* et *S. pneumoniae*) ont été retrouvées. Ces constatations inciteraient à traiter les otites phlycténulaires comme les OMA purulentes, en insistant particulièrement sur la nécessité du traitement antalgique.

Otorrhée

L'otorrhée n'est pas synonyme d'otite moyenne aiguë purulente. Otites externes et otites moyennes chroniques sont pourvoyeuses d'otorrhées mucopurulentes. En pratique, les situations qui peuvent se présenter sont les suivantes :

- en cas d'otorrhée unilatérale avec un tympan controlatéral normal, de douleur vive et réveillée par le moindre attouchement du pavillon de l'oreille, d'aspect œdématié du conduit auditif externe, il s'agit d'une otite externe et non d'une otite moyenne aiguë ;
- en cas d'otorrhée unilatérale, d'odeur nauséabonde, en l'absence de fièvre et/ou de douleur, l'enfant doit être adressé à un ORL pour aspiration de l'otorrhée et examen du tympan sous microscope car il s'agit probablement d'une poussée de réchauffement d'une otite chronique, cholestéatomateuse ou non ;
- en cas d'otorrhée unilatérale, si l'enfant est fébrile, et que l'otoscopie controlatérale montre un tympan opaque et bombé : il s'agit d'une otite moyenne aiguë perforée du côté de l'otorrhée, ce qui n'est pas un caractère péjoratif. Il est à souligner que la perforation peut survenir quelques heures après les premiers symptômes d'OMA, ou être inaugurale et ne peut en aucun cas être considérée comme le résultat d'un retard au diagnostic ou au traitement ;
- en cas d'otorrhée bilatérale récente, si l'enfant est fébrile, il s'agit d'une OMA bilatérale perforée spontanément ;
- en cas d'otorrhée sérosanguinolante avec otalgie particulièrement vive, il s'agit probablement d'une otite phlycténulaire (cf. supra) ;
- dans le cas d'une otorrhée sans fièvre évoluant depuis plus de 48 heures, il faut adresser l'enfant à un ORL pour aspiration de l'écoulement et examen du tympan sous microscope.

Annexe 11. Traitement antibiotique de l'otite moyenne aiguë chez l'enfant

Annexe 12. Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90 % des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement [286]. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière [287–291].

Quelles sont les questions à poser à l'interrogatoire devant toute suspicion d'allergie à la pénicilline ?

Il faut au minimum connaître [286] : la durée entre la prise et l'apparition des symptômes (recherche notamment d'une réaction immédiate dans l'heure suivant la dernière prise), les caractéristiques des manifestations cliniques (recherche notamment de signes évocateurs d'anaphylaxie : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque..., recherche de réactions cutanées graves telles que décollement cutané, atteintes muqueuses, atteintes multi-organes), les autres médicaments prescrits de façon concomitante avec l'historique de l'administration (prise au long cours, prescription récente en même temps que l'antibiotique...), l'évolution à l'arrêt de l'antibiotique (guérison à l'arrêt lors d'allergie véritable), l'existence d'une nouvelle prise (après ou avant la réaction) d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, une céphalosporine et si oui quelle en a été le résultat ?, la raison de la prescription d'antibiotique (afin de savoir si les manifestations cliniques ne sont pas liées à la maladie elle-même, exemple : éruption sous amoxicilline lors d'une angine à EBV, infection à mycoplasme), l'âge de survenue.

Quels sont les signes en faveur d'une allergie IgE dépendante aux pénicillines ?

- Antécédent de prise de la même molécule sans problème ;
- une réaction immédiate, survenant moins d'une heure après la nouvelle prise ;
- l'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-œdème.

Il existe une contre indication à la prescription de pénicillines dont l'amoxicilline chez ces patients. Une consultation en allergologie est recommandée.

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes [291,292].

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (sept à huit jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests était de 70 % avec une spécificité de 97 % en utilisant quatre déterminants antigéniques [293]. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie [289,294]. Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule [290].

Les tests cutanés aux céphalosporines ne sont utiles que vis-à-vis du même composé testé (ils ne sont pas interprétables d'une molécule à l'autre).

Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (Fig. 1)

Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10 %), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2^e et 3^e générations que pour celles de 1^{re} génération [99].

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine [291,295]. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie *sévère* à la pénicilline (*et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines*). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de 2^e ou 3^e génération peut être proposée [295].

Allergie aux céphalosporines

Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares ($< 0,02\%$) [295]. Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de 3^e génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées entre 1 à 3 % [291]. À ce jour, il n'existe pas de tests cutanés validés pour les céphalosporines.

Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie, ne doit pas prendre une nouvelle fois une céphalosporine. Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporine est inconnu [291]. La prescription de pénicilline chez un patient aux antécédents d'allergie sévère aux céphalosporines est possible si les tests cutanés à lecture immédiate pour la pénicilline sont négatifs, ce qui suppose de les avoir réalisés [291]. Pour les réactions dites tardives et bénignes, certains auteurs proposent la prescription d'une pénicilline ou d'une céphalosporine d'une autre génération [295]. Cependant, ces recommandations restent controversées.

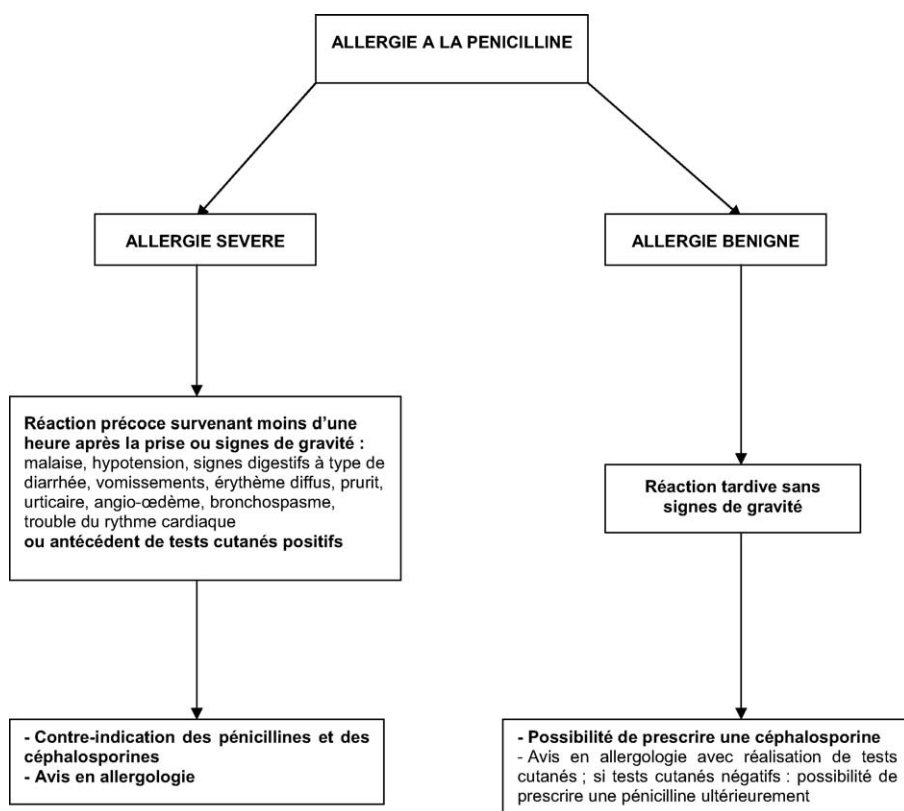


Fig. 1. Allergie à la pénicilline.

Annexe 13. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même et sauf cas très particuliers, un danger. Après recherche de la cause, la prise en charge éventuelle d'une fièvre persistante, supérieure à 38,5°C, dans un contexte aigu, conduit à un traitement à visée symptomatique qui repose sur les principes suivants :

- **conseiller à l'entourage :**

- d'éviter de couvrir l'enfant ;
- d'aérer la pièce ;
- de faire boire l'enfant le plus souvent possible.

Ces mesures simples contribuent à limiter l'ascension de la température, à augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux et à maintenir une hydratation correcte de l'enfant. Les autres méthodes physiques, comme le bain à 2 °C en dessous de la température corporelle, ne sont utiles que si elles ne vont pas à l'encontre de l'objectif principal du traitement, qui est la lutte contre l'inconfort.

- **ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique**, aucune étude n'ayant démontré l'intérêt d'une alternance ou d'une association systématique ; seule, une fièvre mal tolérée, malgré un traitement bien conduit pendant au moins 24 heures, nécessite une réévaluation médicale, qui seule peut juger du bien-fondé de la substitution éventuelle du médicament, voire de l'adjonction d'un second antipyrétique. De plus, il est déconseillé d'associer l'aspirine à un AINS ou d'associer deux AINS.

- **choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications (cf. tableau), mises en garde et précautions d'emploi et en les respectant strictement ;**

- **vérifier que l'enfant n'a pas déjà absorbé le même antipyrétique** sous une forme ou sous une autre ;

- **prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace**, en respectant les schémas posologiques suivants :

- pour le paracétamol : 60 mg/kg par jour en quatre ou six prises, sans dépasser 80 mg/kg par jour ;
- pour l'ibuprofène : 20 à 30 mg/kg par jour en trois ou quatre prises, sans dépasser 30 mg/kg par jour ;
- pour l'aspirine : 60 mg/kg par jour en quatre ou six prises.

Lors de la prescription, il est indispensable de bien expliquer ces recommandations à l'entourage, y compris aux personnes en charge de la garde de l'enfant.

	Paracétamol	AINS	Aspirine
Contre-indications	Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépato-cellulaire	Hypersensibilité à l'AINS concerné Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique, déclenché par la prise d'AINS ou de substance d'activité proche (aspirine) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodénal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène)	Hypersensibilité à l'aspirine Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique déclenché, par la prise d'aspirine ou de substance d'activité proche (AINS) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodénal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Toute maladie ou risque hémorragique constitutionnel ou acquis Méthotrexate
Précautions particulières		A éviter en cas de varicelle Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante	A éviter en cas de viroses, en particulier, varicelle et épisodes d'allure grippale Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante

Références

- [1] Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51–9.
- [2] Cherry JD. The common cold. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders 1992;137–14.
- [3] Welliver RC. The common cold. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York : Churchill Livingstone 1997;197–200.
- [4] Cohen R. Enquête nationale sur les critères de prescription d'une antibiothérapie dans les rhinopharyngites en pédiatrie de ville. *Ann Pediatr* 1992;39:195–201.
- [5] Mouton Y, Bignolas G, Chidiac C, Decazes JM, Gehanno P. Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire. *Med Mal Infect* 1995;25:1021–8.
- [6] Cohen R, Levy C, Boucherat M, Bouhana A, Coicadan L, Corrad F, Elbez A, Grandsenne KM, Lastman C, M.D L, Richoux F, Schlemme C, Wollner A, De La Rocque F, Clermont A. Epidemiologic survey of acute otitis media in pediatric practice. ICC 1995 ; Abst 2093. *Can J Infect Dis* 1995;6:258C. III.
- [7] Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Luce RE, Kronmal RA. The Seattle virus watch. II. Objectives, study population and its observation, data processing and summary of illnesses. *Am J Epidemiol* 1972;96:270–85.
- [8] Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:531–9;quiz 539–40.
- [9] Cohen R, Bégué P, Reinert P. Flore rhinopharyngée de l'enfant normal. In: Géhanno P, Léophonte P, Mouton Y, eds. *La colonisation microbienne des voies respiratoires*. Paris : John Libbey Eurotext 1995;17–25.
- [10] Todd JK. Bacteriology and clinical relevance of nasopharyngeal and oropharyngeal cultures. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:159–63.
- [11] Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypia T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539–42.
- [12] Engel JP. Viral upper respiratory infections. *Semin Respir Infect* 1995;10:3–13.
- [13] Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Dowell SF. The common cold--principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:181–4.
- [14] Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991;87:129–33.
- [15] Soyka LF, Robinson DS, Lachant N, Monaco J. The misuse of antibiotics for treatment of upper respiratory tract infections in children. *Pediatrics* 1975;55:552–6.
- [16] Reinert P, Narcy P, Paliwoda A, Rouffiac E. Evaluation de l'association pivalate de tixocortol-néomycine versus placebo (excipient) dans la rhinopharyngite aiguë de l'enfant. *Ann Pediatr* 1991;38:503–8.
- [17] Heikkinen T. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:659–61.
- [18] Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:576–9.
- [19] Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992;326:319–23.
- [20] Wald ER. Purulent nasal discharge. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:329–33.
- [21] Gigliotti F, Williams WT, Hayden FG, Hendley JO, Benjamin J, Dickens M, Gleason C, Perriello VA, Wood J. Etiology of acute conjunctivitis in children. *J Pediatr* 1981;98:531–6.
- [22] Bodor FF, Marchant CD, Shurin PA, Barenkamp SJ. Bacterial etiology of conjunctivitis-otitis media syndrome. *Pediatrics* 1985;76:26–8.
- [23] Cohen R, Danan C, Geslin P. Le syndrome otite-conjonctivite : à propos de 81 observations. *Med Mal Infect* 1988;10:553–7.
- [24] Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995;332:1560–5.
- [25] Leizorovicz A, Bégué P, Bourrillon A, Gehanno P, Mallet E, Cohen R, Reinert P, Ployet M, Bingen E, Y B. Diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children : results from a national survey in France. 19th ICC 1995 ; Abst 2097. *Can J Infect Dis* 1995;6:359C.
- [26] Collet JP, Burtin P, Floret D. Risque infectieux chez l'enfant en crèche. *Rev Prat* 1992;42:1797–803.
- [27] Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, Waris M, Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr* 1995;126:313–6.
- [28] Howie JG, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet* 1970;2:1099–102.
- [29] Kaiser L, Lew D, Hirschel B, Auckenthaler R, Morabia A, Heald A, Benedict P, Terrier F, Wunderli W, Matter L, Germann D, Voegeli J, Stalder H. Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 1996;347:1507–10.
- [30] Taylor B, Abbott GD, Kerr MM, Fergusson DM. Amoxycillin and cotrimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *Br Med J* 1977;2:552–4.
- [31] Todd JK, Todd N, Damato J, Todd WA. Bacteriology and treatment of purulent nasopharyngitis: a double blind, placebo-controlled evaluation. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:226–32.
- [32] Autret-Leca E, Giraudeau B, Ployet MJ, Jonville-Béra AP. Amoxicillin/clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory infection: a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:652–6.
- [33] Bucher HC, Tschudi P, Young J, Périat P, Welge-Lüssen A, Züst H, Schindler C, BASINUS (Basel Sinusitis Study) Investigators. Effect of amoxicillin-clavulanate in clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial in general practice. *Archives of internal medicine* 2003;163:1793–8.
- [34] Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: An overview of Cochrane reviews. *Respir Med* 2005;99:255–61.
- [35] Gadamski AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:115–20.
- [36] Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:117–32.
- [37] Kristinsson KG, Hjalmsdottir MA, Gudnason T. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci (PRP) in Iceland. Hope for the future? ICAAC 1995. Abstract C9.
- [38] Seven H, Ozbal AE, Turgut S. Management of otogenic lateral sinus thrombosis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* 2004;25:329–33.
- [39] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Mise au point. Saint-Denis : Afssaps ; janvier 2005. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans « Sécurité sanitaire et vigilances ».
- [40] Jefferson TO, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002743.
- [41] Turner RB. The treatment of rhinovirus infections: progress and potential. *Antiviral Res* 2001;49:1–14.
- [42] Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician* 2003;49:168–73.
- [43] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibiothérapie locale en ORL. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis : Afssaps ; juillet 2004. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans « Documentation et publications ».
- [44] Peyramond D, Raffi F, Lucht F, Leboucher G. Traitements antibiotiques des angines. Indications, modalités, durées. *Med Mal Infect* 1997;434–49.
- [45] Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996;97:949–54.
- [46] 10^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-Infectieuse–19 juin 1996, Lyon : les infections ORL. *Med Mal Infect* 1997;27:334–54.
- [47] Levin RM, Grossman M, Jordan C, Ticknor W, Barnett P, Pascoe D. Group A streptococcal infection in children younger than three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:581–7.

- [48] Mallet E. Etiologie, expression clinique de l'angine. *Med Mal Infect* 1997;27:418–23.
- [49] Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997;25:574–83.
- [50] Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758–64.
- [51] Schwartz B, Marcy S, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis - Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:171–4.
- [52] Stillerman M, Bernstein SH. Streptococcal pharyngitis: evaluation of clinical syndroms in diagnosis. *Am J Dis Child* 1961;101:476–89.
- [53] McIsaac WJ, Goel V, Slaughter PM, Parsons GW, Woolnough KV, Weir PT, Ennet JR. Reconsidering sore throats. Part 2: Alternative approach and practical office tool. *Can Fam Physician* 1997;43:495–500.
- [54] Wald ER, Green MD, Schwartz B, Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:109–11.
- [55] Cohen R, Chaumette L, Bingen E, De Gouvello A, De La Rocque E. L'avenir dans l'angine : les tests de diagnostic rapide. *Med Mal Infect* 1997;27:424–33.
- [56] Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, Dennis E, Bell GL, Kaplan EL, Shulman ST. Optical immunoassay test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. An office-based, multicenter investigation. *Jama* 1997;277:899–903.
- [57] Cohen R, Varon E, De La Rocque F, Lecompte M, Wollner A, Geslin P. Stratégies de la thérapeutique de l'angine streptococcique et test de diagnostic rapide. *La Lettre de l'infectiologue* 1994;9:583–6.
- [58] Cohen R, Levy C, Ovetchkine P, Boucherat M, Weil-Olivier C, Gaudelus J, de la Rocque F, Bingen E. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. *Eur J Pediatr* 2004;163:281–2.
- [59] Portier H, Peyramond D, Boucot I, Grappin M, Boibieux A, Pribil C. Evaluation de l'applicabilité du consensus sur la prise en charge de l'angine chez l'adulte. *Med Mal Infect* 2001;31:388–95.
- [60] Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820–4.
- [61] Brink WR, Rammelkamp CH, Jr., Denny FW, Wannamaker LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951;10:300–8.
- [62] Shulman S. Complications of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:S70–S74.
- [63] Peter G, Smith AL. Group A streptococcal infections of the skin and pharynx (second of two parts). *N Engl J Med* 1977;297:365–70.
- [64] Diagnosis and treatment of streptococcal sore throat. *Drug Ther Bull* 1995;33:9–12.
- [65] Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997;314:722–7.
- [66] Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783–93.
- [67] Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9–16.
- [68] McIsaac WJ, Goel V, Slaughter PM, Parsons GW, Woolnough KV, Weir PT, Ennet JR. Reconsidering sore throats. Part I: Problems with current clinical practice. *Can Fam Physician* 1997;43:485–93.
- [69] Olivier C, and the GRAPH group. Acute Rheumatic Fever (ARF) in France : incidence of a first episode during the period 1995–1997 in the 5–14 years old children. 38th ICAAC 1998. Session 144L, abstract L90.
- [70] Markowitz M. Streptococcal disease in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S11–S14.
- [71] Bach JF, Chalons S, Forier E, Elana G, Jouanelle J, Kayemba S, Delbois D, Mosser A, Saint-Aime C, Berchel C. 10-year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. *Lancet* 1996;347:644–8.
- [72] Denny FW, Jr. A 45-year perspective on the streptococcus and rheumatic fever: the Edward H. Kass Lecture in infectious disease history. *Clin Infect Dis* 1994;19:1110–22.
- [73] Taylor JL, Howie J. Antibiotics sore throat and acute nephritis. *J R Coll Gen Pract* 1968;33:783–6.
- [74] Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589–93.
- [75] Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870–5.
- [76] Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *Jama* 1985;253:1271–4.
- [77] Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, Johnson DR, Kaplan EL. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* 1993;91:1166–70.
- [78] Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH, Jr., Custer EA. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc* 1950;143:151–3.
- [79] Wood HF, Feinstein AR, Taranta A, Epstein JA, Simpson R. Rheumatic fever in children and adolescents. A long term epidemiologic study of subsequent prophylaxis streptococcal infections and clinical sequelae. III. Comparative effectiveness of three prophylaxis regimens in preventing streptococcal infections and rheumatic recurrences. *Ann Int Med* 1964;60:31–46.
- [80] Del Mar C. Managing sore throat : a literature review—II—Do antibiotics confer benefit? *Med J Austr* 1992;156:644–9.
- [81] Weinstein L, Le Frock J. Does antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis or pyoderma alter the risk of glomerulonephritis? *J Infect Dis* 1971;124:229–31.
- [82] Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, Francois M, Van Den Abbeele T, Bingen E. Current sensitivity of *Streptococcus pyogenes* responsible for tonsillopharyngitis in France. *Presse Med* 2004;33:703–6.
- [83] Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Jr., Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO, Dingle JH. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673–95.
- [84] Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:680–95.
- [85] Breese BB, Disney FA, Talpey WB. Beta-hemolytic streptococcal illness. Comparison of lincomycin, ampicillin, and potassium penicillin G in treatment. *Am J Dis Child* 1966;112:21–7.
- [86] Breese BB, Disney FA, Talpey WB, Green JL. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974;129:suppl:S178–S180.
- [87] Breese BB, Disney FA, Green JL, Talpey WB. The treatment of beta hemolytic streptococcal pharyngitis. Comparison of amoxicillin, erythromycin estolate, and penicillin V. *Clin Pediatr (Phila)* 1977;16:460–3.
- [88] Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *Bmj* 1993;306:1170–2.
- [89] Stillerman M, Isenberg HD, Moody M. Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxymethyl penicillin, and ampicillin. *Am J Dis Child* 1972;123:457–61.
- [90] Stillerman M, Isenberg HD, Facklam RR. Treatment of pharyngitis associated with group A *Streptococcus*: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin. *J Infect Dis* 1974;129:suppl:S169–S177.

- [91] Ström J. A comparison of the effects and side-effects of penicillin V and ampicillin in the treatment of scarlet fever. *Acta Paediatr Scand* 1968;57:285–8.
- [92] Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, Cleary CT, Hoeger WJ, Marsocci SM, Murphy ML, Francis AB, Pichichero ME. Efficacy of penicillin vs amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clinical pediatrics* 2003;42:219–25.
- [93] Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque F, Boucherat M, Fitoussi F, Langue J, Bingen E. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:678–82.
- [94] Peyramond D, Portier H, Geslin P, Cohen R. 6-day amoxicillin versus 10-day penicillin V for group A beta-haemolytic streptococcal acute tonsillitis in adults: a French multicentre, open-label, randomized study. The French Study Group Clamorange. *Scand J Infect Dis* 1996;28:497–501.
- [95] Carbon C, Chatelin A, Bingen E, Zuck P, Rio Y, Guetat F, Orvain J. A double-blind randomized trial comparing the efficacy and safety of a 5-day course of cefotiam hexetil with that of a 10-day course of penicillin V in adult patients with pharyngitis caused by group A beta-haemolytic streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:843–54.
- [96] Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004;38:1526–34.
- [97] Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866–82.
- [98] Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of Short Course Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:909–17.
- [99] Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048–57.
- [100] Mora R, Salami A, Mora F, Cordone M, Paola, Ottoboni S, Passali G, Cesare, Barbieri M. Efficacy of cefpodoxime in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2003;67:S225–S228.
- [101] Blumer JL, Goldfarb J. Meta-analysis in the evaluation of treatment for streptococcal pharyngitis: a review. *Clin Ther* 1994;16:604–20.
- [102] Deeter RG, Kalman DL, Rogan MP, Chow SC. Therapy for pharyngitis and tonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: a meta-analysis comparing the efficacy and safety of cefadroxil monohydrate versus oral penicillin V. *Clin Ther* 1992;14:740–54.
- [103] Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial co-pathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275–81.
- [104] Takker U, Dzyublyk O, Busman T, Notario G. Comparison of 5 days of extended-release clarithromycin versus 10 days of penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis/tonsillitis: results of a multicenter, double-blind, randomized study in adolescent and adult patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:421–9.
- [105] Portier H, Bourrillon A, Lucht F, Choutet P, Géhanno P, Meziane L, Bingen E, Groupe d'étude de pathologie infectieuse pédiatrique. Traitement des angines aiguës à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A chez l'enfant par la josamycine pendant cinq jours. *Arch Pédiatr* 2001;8:700–6.
- [106] Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S129–S134.
- [107] Portier H, Lucht F, Lescale O, Kazmierczak A, Ros A, Scheimberg A. Josamycine 5 jours versus Pénicilline V 10 jours dans le traitement des angines à Streptocoque du groupe A. *Med Mal Infect* 1995;25:1005–10.
- [108] Portier H, Bourrillon A, Lucht F, Choutet P, Géhanno P, Meziane L, Bingen E. Evaluation of short course of josamycin in children with group A streptococcal tonsillitis. *Arch Pédiatr* 2001;8:700–6.
- [109] Portier H, Filipecki J, Weber P, Goldfarb G, Lethuaire D, Chauvin JP. Five days clarithromycin modified release versus 10 days penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: A multi-centre, open-label, randomized study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49:337–44.
- [110] Cohen R, Reinert P, De L, Rocque, France, Levy C, Boucherat M, Robert M, Navel M, Brahimi N, Deforche D, Palestro B, Bingen E. Comparison of two dosages of azithromycin for three days vs penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:297–303.
- [111] O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Paediatric Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:718–24.
- [112] Garcia-Bermejo I, Cacho J, Orden B, Alos JJ, Gomez-Garces JL. Emergence of erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible *Streptococcus pyogenes* isolates in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:989–90.
- [113] Perez-Trallero E, Urbietta M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:25–31.
- [114] Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, Masala L, Lo Cascio G, Orefici G, Fontana R. Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27 Suppl 1:S87–S92.
- [115] Bingen E, Fitoussi F, Doit C, Cohen R, Tanna A, George R, Loukil C, Brahimi N, Le Thomas I, Deforche D. Resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1453–7.
- [116] Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Deforche D, Brahimi N, Francois M, Van den Abbeele T, Bingen E. Émergence de la résistance aux macrolides chez *Streptococcus pyogenes* en pédiatrie. *Pathol Biol* 2004;52:489–92.
- [117] Bouvet A, Aubry-Damon H, Péan Y. Émergence de la résistance aux macrolides des *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. *BEH* 2004;32-33:154–5.
- [118] Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, Doit C, Forcet S, Brahimi N, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children. *Antimicrob. Agents Chemother* 2004;48:3559–62.
- [119] Seppala H, Skurnik M, Soini H, Roberts MC, Huovinen P. A novel erythromycin resistance methylase gene (ermTR) in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:257–62.
- [120] Ciftçi E, Dogru U, Güriz H, Aysev D, Ince E. Investigation of risk factors for tonsillopharyngitis with macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* in Turkish children. *Pediatr Int* 2002;44:647–51.
- [121] Norrby SR, Rabie WJ, Bacart P, Mueller O, Leroy B, Rangaraju M, et al. Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 2001;33:883–90.
- [122] Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003;25:422–43.
- [123] Putto-Laurila A, Mertsola J, Ruuskanen O. Viral causes of tonsillitis and fever unresponsive to antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:71–2.
- [124] Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:10–3.
- [125] Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–43.
- [126] Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, Chamovitz R, Rammelkamp CH, Jr., Stolzer BL, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954;17:749–56.
- [127] El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, Al-Khalil IA, Abu-Ektaish FM, Abdel-Latif DI. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126–30.

- [128] Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853–8.
- [129] Catanzaro FJ, Rammelkamp CH, Jr., Chamovitz R. Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failures. *N Engl J Med* 1958;259:53–7.
- [130] Costagliola D, Ropers J. Evaluation de l'impact a priori d'une nouvelle recommandation basée sur l'utilisation de tests de diagnostic rapide pour le diagnostic et le traitement des angines. Approche par simulation. Saint-Denis : agence du médicament; octobre 1998, Rapport interne. 74.
- [131] Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. International Rhinosinusitis Advisory Board Ear Nose Throat J 1997;76:1–22.
- [132] Kankam CG, Sallis R. Acute sinusitis in adults. Difficult to diagnose, essential to treat. *Postgrad Med* 1997;102:253–8.
- [133] Oppenheimer RW. Sinusitis. How to recognize and treat it. *Postgrad Med* 1992;91:281–6, 289–92.
- [134] Penttilä M, Savolainen S, Kiukaanniemi H, Forsblom B, Jousimies-Somer H. Bacterial findings in acute maxillary sinusitis—European study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:165–8.
- [135] Ylikoski J, Savolainen S, Jousimies-Somer H. The bacteriology of acute maxillary sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:175–81.
- [136] Axelsson A, Chidekel N. Symptomatology and bacteriology correlated to radiological findings in acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1972;74:118–22.
- [137] Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:22–30.
- [138] Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *CMAJ* 1997;156 Suppl 6:S1–S14.
- [139] Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S1–S7.
- [140] Dubreuil C, Gehanno P, Goldstein F, Chauveau E, Meunier A, Leblanc F. Treatment of acute bacteria sinusitis of outpatients compared the 5-days and 10-days course with cefuroxim axetil (CAE). *Pediatrics* 2002;42:41–3.
- [141] Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:639–42.
- [142] Mehra P, Caiazzo A, Bestgen S. Odontogenic sinusitis causing orbital cellulitis. *J Am Dent Assoc* 1999;130:1086–92.
- [143] Clary RA, Cunningham MJ, Eavey RD. Orbital complications of acute sinusitis: comparison of computed tomography scan and surgical findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:598–600.
- [144] Wald ER. Acute sinusitis and orbital complications in children. *Am J Otolaryngol* 1983;4:424–7.
- [145] Eichel B. Ethmoiditis. Pathophysiology and medical management. *Otolaryngol Clin North Am* 1985;18:43–53.
- [146] Haimi-Cohen Y, Amir J, Zeharia A, Danziger Y, Ziv N, Mimouni M. Isolated sphenoidal sinusitis in children. *Eur J Pediatr* 1999;158:298–301.
- [147] Abramovich S, Smelt GJ. Acute sphenoiditis, alone and in concert. *J Laryngol Otol* 1982;96:751–7.
- [148] Holt GR, Standefer JA, Brown WE, Jr., Gates GA. Infectious diseases of the sphenoid sinus. *Laryngoscope* 1984;94:330–5.
- [149] Stoll D, Dumon T, Adjibabi W. Sphénoïdites inflammatoires isolées compliquées (à propos de 23 cas). *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1997;118:87–9.
- [150] Vincey P, Binet D, Ducournau A, de la Marnière E, Lafond P, Berthelot B. La sphénoïdite aiguë compliquée. À propos d'un cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1989;110:293–8.
- [151] Altman KW, Austin MB, Tom LW, Knox GW. Complications of frontal sinusitis in adolescents: case presentations and treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;41:9–20.
- [152] Clairmont AA, Per-Lee JH. Complications of acute frontal sinusitis. *Am Fam Physician* 1975;11:80–4.
- [153] Middleton WG, Briant TD, Fenton RS. Frontal sinusitis—a 10 years experience. *J Otolaryngol* 1985;14:197–200.
- [154] Rice DH, Fishman SM, Barton RT, Hutcherson R, Eichel BS. Cranial complications of frontal sinusitis. *Am Fam Physician* 1980;22:145–9.
- [155] Ruoppi P, Seppä J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol* 1993;113:201–5.
- [156] Suonpää J, Anttila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis* 1990;22:563–8.
- [157] Jackson EA, Pharr ME, Cementina A. Acute sinusitis and the common cold. *J Fam Pract* 1999;48:7–8.
- [158] Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P, Leinonen M, Pulkkinen M, Suonpää J, Mertsola J, Ruuskanen O. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:403–8.
- [159] Van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol* 1996;116:316–21.
- [160] Rachelefsky GS. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82: 296–305.
- [161] Pearson SD, Margolis CZ, Davis S, Schreier LK, Sokol HN, Gottlieb LK. Is consensus reproducible? A study of an algorithmic guidelines development process. *Med Care* 1995;33:643–60.
- [162] Williams SR, Carruth JA. Orbital infection secondary to sinusitis in children: diagnosis and management. *Clin Otolaryngol* 1992;17:550–7.
- [163] Kennedy DW. First-line management of sinusitis: a national problem? Surgical update. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:884–6.
- [164] Fagnan LJ. Acute sinusitis : a cost-effective approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1998;58:1795–802, 1805–6.
- [165] Hueston WJ, Eberlein C, Johnson D, Mainous AG, 3rd. Criteria used by clinicians to differentiate sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *J Fam Pract* 1998;46:487–92.
- [166] Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463–8.
- [167] Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183–8.
- [168] Sande MA, Gwaltney JM. Acute community-acquired bacterial sinusitis: continuing challenges and current management. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 3:S151–S158.
- [169] Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. Macroscopic purulence, leukocyte counts, and bacterial morphotypes in relation to culture findings for sinus secretions in acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 1988;26:1926–33.
- [170] Savolainen S, Ylikoski J, Jousimies-Somer H. Differential diagnosis of purulent and non-purulent acute maxillary sinusitis in young adults. *Rhinology* 1989;27:53–61.
- [171] Diaz I, Bamberger DM. Acute sinusitis. *Semin Respir Infect* 1995;10: 14–20.
- [172] Levine HL. The office diagnosis of nasal and sinus disorders using rigid nasal endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:370–3.
- [173] Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998;36:2–6.
- [174] Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *Bmj* 1995;311:233–6.
- [175] Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:436–41.
- [176] Klossek JM, Ferrie JC. Radiologie et pathologie rhinosinusienne. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1999;120:167–72.
- [177] Axelsson A, Chidekel N, Jensen C, Grebelius N, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. Doxycycline and spiramycin with and without irrigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973;82:186–91.
- [178] Engquist S, Lundberg C, Venge P. Effects of drainage in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1983;95:153–9.
- [179] Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. Maxillary sinusitis in adults: an evaluation of placebo-controlled double-blind trials. *Fam Pract* 1997;14:124–9.

- [180] De Bock GH, Dekker FW, Stolk J, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:881–90.
- [181] Rantanen T, Arvilommi H. Double-blind trial of doxycycline in acute maxillary sinusitis. A clinical and bacteriological study. *Acta Otolaryngol* 1973;76:58–62.
- [182] Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349:683–7.
- [183] Lindbaek M, Kaastad E, Dolvik S, Johnsen U, Laerum E, Hjortdahl P. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 1998;36:7–11.
- [184] Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj* 1996;313:325–9.
- [185] Haverinen S, U., Pekkanen J, Nevalainen A, Moschandreas D, Husman T. Estimating effects of moisture damage repairs on students' health - A long-term intervention study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2004;14:S58–S64.
- [186] Shahin J, Gullane PJ, Dayal VS. Orbital complications of acute sinusitis. *J Otolaryngol* 1987;16:23–7.
- [187] Schramm VL, Myers EN, Kennerdell JS. Orbital complications of acute sinusitis: evaluation, management, and outcome. *Otolaryngology* 1978;86:ORL221–30.
- [188] Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin vs clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis Infection Study Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:360–7.
- [189] Henry DC, Sydnor A, Jr., Settignano GA, Allen J, Burroughs S, Cobb MM, Holley HP, Jr. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Ther* 1999;21:1158–70.
- [190] Gwaltney JM, Jr., Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:457–61;discussion 462.
- [191] Géhanno P, Berche P. Sparfloxacin vs cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. Sinusitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:105–14.
- [192] Géhanno P, Barry B, Chauvin JP, Hazebroucq J. Clarithromycin versus amoxicilline acide-clavulanique dans le traitement de la sinusite maxillaire aiguë de l'adulte. *Pathol Biol* 1996;44:293–7.
- [193] Varon E, Gutmann L. Rapport d'activité 2003. *Epidémiologie* 2002. Centre National de Référence des Pneumocoques. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire 2003. Disponible sur www.invs.sante.fr.
- [194] Dabernat H. Rapport d'activité 2004 du Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae*. Toulouse, 2005.
- [195] Dabernat H, Seguy M, Faucon G, Delmas C. Epidémiologie et évaluation de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *Haemophilus influenzae* isolées en 2001 en France. *Med Mal Infect* 2004;34:97–101.
- [196] Sydnor TA, Jr., Scheld WM, Gwaltney J, Jr., Nielsen RW, Huck W, Therasse DG. Loracarbef (LY 163892) vs amoxicillin/clavulanate in bacterial maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 1992;71:225–32.
- [197] Klapan I, Culig J, Oreskovic K, Matrapazovski M, Radosevic S. Azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1999;20:7–11.
- [198] Gurses N, Kalayci AG, Islek I, Uysal S. Cefuroxime axetil in the treatment of acute sinusitis in childhood. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:547–50.
- [199] Roos K, Brunswig P, C., Kostrica R, Pietola M, Leroy B, Rangaraju M, Boutalbi Y. Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy* 2002;48:100–8.
- [200] Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001;61:815–29;discussion 830–1.
- [201] Lasko B, Lau CY, Saint-Pierre C, Reddington JL, Martel A, Anstey RJ. Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicentre, double-blind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group *J Int Med Res* 1998;26:281–91.
- [202] Adelglass J, Jones TM, Ruoff G, Kahn JB, Wiesinger BA, Rielly-Gauvin K, Siu CO. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998;18:1255–63.
- [203] Adelglass J, DeAbate CA, McElvaine P, Fowler CL, LoCocco J, Campbell T. Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:320–7.
- [204] Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoberg D, Ibanez JM, Hampel B, Sommerauer B. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group *Respir Med* 2000;94:337–44.
- [205] Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2606–14.
- [206] Garcia-Rodriguez JA, Gomez-Garcia AC. The microbiology of moxifloxacin. *Drugs Today* 2000;36:215–27.
- [207] Knuf M, Kowalzik F, Huth R, Klär H, B., Erdnüss F, Habermehl P. Diseases of childhood 2002. *HNO* 2002;50:1005–11.
- [208] Brodie DP, Knight S, Cunningham K. Comparative study of cefuroxime axetil and amoxicillin in the treatment of acute sinusitis in general practice. *J Int Med Res* 1989;17:547–51.
- [209] Pessey JJ. Place de la pristinamycine dans le traitement des sinusites aiguës de l'adulte en ville. *Presse Med* 1999;28 Suppl 1:10–2.
- [210] Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin *Drugs* 1999;57:363–73;discussion 374.
- [211] Burke T, Villanueva C, Mariano H, Jr., Huck W, Orchard D, Haverstock D, Heyd A, Church D. Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis. Sinusitis Infection Study Group *Clin Ther* 1999;21:1664–77.
- [212] Buchanan PP, Stephens TA, Leroy B. A comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:369–77.
- [213] Lutermaier M, Tellier G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanate for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2003;82:576–80, 82–4.
- [214] Namyslowski G, Misiolek M, Czequier E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, Misiolek H. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875mg b.i.d. with cefuroxime 500mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002;14:508–17.
- [215] Géhanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, Choné C. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. *Med Mal Infect* 2004;34:293–302.
- [216] O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, et al. Acute sinusitis, principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:174–7.
- [217] Skedros DG, Haddad J, Jr., Bluestone CD, Curtin HD. Subperiosteal orbital abscess in children: diagnosis, microbiology, and management. *Laryngoscope* 1993;103:28–32.
- [218] Kovatch AL, Wald ER, Ledesma-Medina J, Chiponis DM, Bedingfield B. Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints. *Pediatrics* 1984;73:306–8.
- [219] Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S520–S529.
- [220] François M, Barry B. Infections naso-sinusiennes de l'enfant et de l'adulte. 1^{re} partie : chez l'enfant. *Rev Prat* 2004;54:1339–42.
- [221] Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus mee-

- ting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:31–4.
- [222] Amanou L, Van Den Abeelle T, Bonfils P. Sinusites frontales., 20-430-D-10. *Encycl. Med. Chir (Oto-rhino-laryngologie)*. Paris: Elsevier 2000.
- [223] Tovilla-Canales JL, Nava A, Tovilla y Pomar JL. Orbital and periorbital infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:335–41.
- [224] Herrmann BW, Forsen J, J.W. Simultaneous intracranial and orbital complications of acute rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:619–25.
- [225] Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981;304:749–54.
- [226] Shopfner CE, Rossi JO. Roentgen evaluation of the paranasal sinuses in children. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973;118:176–86.
- [227] Cohen R, Mage K, De Gouvello A, et al. Diagnostic des sinusites maxillaires. *Med Enf* 1997;319–21.
- [228] Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1986;77:795–800.
- [229] Fasquelle D, Dumas G, Alami M. Sinusitis epidemiology: A study of 326 sinus aspirates sampled between 1993 and 1996. *Med Mal Infect* 1997;27:792–9.
- [230] Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:602–5.
- [231] Brown CL, Graham SM. Nasal irrigations: good or bad? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:9–13.
- [232] Homer JJ, Dowley AC, Condon L, El-Jassar P, Sood S. The effect of hypertonicity on nasal mucociliary clearance. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:558–60.
- [233] Parsons DS. Chronic sinusitis: a medical or surgical disease? *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:1–9.
- [234] Cohen R, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, François M, Quinet B, Navel M, Mage K, Bingen E, Safran C, Choné C. Efficacy and safety of cefpodoxime proxetil compared to amoxicillin-clavulanate in acute maxillary rhinosinusitis, in children. *Med Mal Infect* 2003;33:20–6.
- [235] McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama* 1995;273:214–9.
- [236] Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Sermet C, Bouvenot G, Eschwege E. Trends in antimicrobial drug use in the community—France, 1981–1992. *J Infect Dis* 1998;177:492–7.
- [237] Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C, Georges S. Évolution de la résistance aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques des pneumocoques isolés d'otites moyennes aiguës en France : bilan du Centre national de référence 1995–1996. *Arch Pediatr* 1998;5:982–7.
- [238] Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la SPILF. Lyon 1996 : "Les infections ORL". Quelle prise en charge pour l'OMA ? *Med Mal Infect* 1996;T26:336–8;344–8.
- [239] Dowell SF, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:165–71.
- [240] Bluestone CD. Definitions, Terminology, and Classification. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media*. Hamilton ; Saint Louis : BC Decker ; 1999;85–103.
- [241] Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Mertsola J, Nanto-Salonen K, Puto-Laurila A, et al. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 1990;86:848–55.
- [242] Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998;102:291–5.
- [243] Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Pediatr. Clin North Am* 1995;42:509–17.
- [244] Weiss JC, Yates GR, Quinn LD. Acute otitis media: making an accurate diagnosis. *Am Fam Physician* 1996;53:1200–6.
- [245] Hayden GF, Schwartz RH. Characteristics of earache among children with acute otitis media. *Am J Dis Child* 1985;139:721–3.
- [246] Karma P, Palva T, Kouvalainen K, Kärjä J, Mäkelä PH, Prinssi VP, Ruuskanen O, Launiala K. Finnish approach to the treatment of acute otitis media, report of the Finnish consensus conference. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:1–19.
- [247] Niemela M, Uhari M, Jounio-Ervasti K, Luotonen J, Alho OP, Vierimaa E. Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:765–8.
- [248] Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis* 1994;19:823–33.
- [249] Berman S. Classification and criteria of otitis media. *Clin Microbiol Infect* 1997;3 Suppl 3:S1–S4.
- [250] Legent F. Définition et nosologie des otites. *Rev Prat* 1998;48:829–32.
- [251] Paradise JL. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr* 1987;111:948–51.
- [252] Wright PF. Indication and duration of antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Ann* 1984;13:377–9.
- [253] Cohen R. Histoire naturelle de l'otite moyenne aiguë. *Med Enf* 1995;15:53–55.
- [254] Rosenfeld RM. What to expect from medical treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:731–7.
- [255] Van Buchem FL, Dunk JH, Van't Hof MA. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotics, or neither? A double-blind study in children. *Lancet* 1981;2:883–7.
- [256] van Buchem FL, Peeters MF, van 't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1033–7.
- [257] Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Super DM, Rehms JM. Host factors and early therapeutic response in acute otitis media. *J Pediatr* 1991;118:178–83.
- [258] Berman S, Roark R. Factors influencing outcome in children treated with antibiotics for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:20–4.
- [259] Bertin L, Pons G, d'Athis P, Duhamel JF, Maudelonde C, Lasfargues G, et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:387–92.
- [260] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [261] François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaïne (Otipax) dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant. *Ann Pediatr* 1993;40:481–4.
- [262] Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22:10–6.
- [263] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- [264] Bernatoniene J, Finn A. Advances in pneumococcal vaccines: advantages for infants and children. *Drugs* 2005;65:229–55.
- [265] Posfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:177–84.
- [266] Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:829–33.
- [267] Calendrier vaccinal 2004 (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 19 mars 2004). *BEH* 2004;28–29:121–6.
- [268] Géhanno P, Lenoir G, Barry B, Bons J, Boucot I, Berche P. Evaluation of nasopharyngeal cultures for bacteriologic assessment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:329–32.
- [269] Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A, Dagan R. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:463–9.

- [1] Del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94–7.
- [2] Pantosti A, Gherardi G, Conte M, Faella F, Dicuonzo G, Beall B. A novel, multiple drug-resistant, serotype 24F strain of *Streptococcus pneumoniae* that caused meningitis in patients in Naples, Italy. *Clin Infect Dis* 2002;35:205–8.
- [3] Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Trefler R, Brilla E, Loaiza C, Godoy D, Bilek N, Dagan R. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2004;190:2154–61.
- [4] Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Jr., Boxrud DJ, Besser JM, Harrison LH, Jorgensen JH, Whitney CG. Emergence of a novel penicillin-nonsusceptible, invasive serotype 35B clone of *Streptococcus pneumoniae* within the United States. *J Infect Dis* 2002;186:118–22.
- [5] Géhanno P, Lenoir G, Berche P. In vivo correlates for *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:271–2.
- [6] Cohen R, Geslin P. La résistance aux antibiotiques modifie-t-elle le pronostic des méningites et des otites moyennes aiguës à *S. pneumoniae* ? *Med Mal Infect* 1997;27:S496–S501.
- [7] Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Holley HP, Jr., Rauch A. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:292–7.
- [8] Dabernat H, Delmas C, Seguy M, Pelissier R, Faucon G, Bennamani S, Pasquier C. Diversity of beta-lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2208–18.
- [9] Cohen R, Levy C, Boucherat M, Langue J, de La Rocque F. 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.
- [10] Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, Valinski WA, Hedrick JA, Aronovitz GH, Drehobl MA, Rogers JM. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:463–70.
- [11] Kozyskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt ME. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *Jama* 1998;279:1736–42.
- [12] Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:911–6.
- [13] Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *The Pediatric infectious disease journal* 2003;22:405–13.
- [14] Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Greenberg D, Yagupsky P, Press J, Fliss DM, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic efficacy of a three-day intramuscular ceftriaxone regimen in nonresponsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1126–31.
- [15] Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1040–5.
- [16] Vaidya AM, Chow JM, Stankiewicz JA, Young MR, Mathews HL. Correlation of middle meatal and maxillary sinus cultures in acute maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11:139–43.
- [17] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama* 2001;285:2498–505.
- [18] Vervloet D, Birnbaum J, Pradal M. Allergie médicamenteuse. In: Vervloet D, Magnan A, eds. *Traité d'Allergologie*. Paris: Flammarion Médecines-Sciences 2003.
- [19] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–6.
- [20] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [21] Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:9–14.
- [22] Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804–9.
- [23] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22.
- [24] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–6.
- [25] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [26] Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26–31.