

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE L'OTITE MOYENNE AIGUË

P. CHEVALIER¹

Mots clefs: otite moyenne aiguë, recommandation de bonne pratique.

RÉSUMÉ

L'otite moyenne est une affection fréquente et souvent récidivante. Les critères de diagnostic sont interprétés de différentes manières en pratique quotidienne. Les traitements, particulièrement la prescription d'antibiotique, sont différents suivant les écoles. La Société Scientifique de Médecine Générale a réalisé une recommandation sur ce sujet, en se basant sur les études Evidence-Based Medicine et en donnant le niveau de preuve de ses propositions. Seul un résumé de cette recommandation est présenté ici.*

MÉTHODE EMPLOYÉE POUR CETTE RBP

La recherche bibliographique a consisté en une revue des méta-analyses et des essais randomisés et contrôlés accessibles sur Medline, dans The cochrane Library et Evidence-Based Medicine de 1988 à janvier 2000, ainsi qu'en une étude des consensus étrangers sur le sujet. Cette recommandation a été soumise à des experts oto-rhino-laryngologistes ou pédiatres et à des médecins généralistes de la SSMG pour en apprécier le contenu, la pertinence et la faisabilité.

Le niveau de preuve adopté par la SSMG est:

- Niveau A = – étude(s) randomisée(s) et contrôlée(s) (RCT, randomised controlled trials)
 - méta-analyse(s)
 - revue(s) systématique(s) de la littérature
- Niveau B = – conférences de consensus
 - guides de pratique
 - études autres que RCT
- Niveau C = – opinion(s) d'experts

1. HISTOIRE NATURELLE DE L'OMA

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une affection fréquente, surtout chez l'enfant de moins de 3 ans (62% des enfants de moins d'un an, et 83% des enfants de moins de 3 ans ont présenté une OMA). Cette affection est également fréquemment récidivante (25 à 46% des enfants de moins de 3 ans en ont fait plus de 3). La guérison clinique est spontanée dans la majorité des cas, 80% en moyenne. Les germes les plus couramment rencontrés sont bactériens, et, dans ce cas, des pneumocoques dans 30 à 44% des cas, des hémophilus influenzae dans 22 à 33% des cas ou des moraxella dans 7 à 20% des cas, suivant les études. Les germes non bactériens sont des virus dans 6 à 40% des cas. L'évolution vers une guérison bactérienne spontanée de l'OMA serait différente selon le germe en cause: 20% pour le pneumo-

¹ Médecin généraliste à la Maison Médicale de Wilbeauroux, Maître de stage, Collaborateur au CUMG de l'UCL, auteur de la Recommandation de Bonne Pratique (RBP) «L'otite moyenne aiguë» pour la SSMG.

* Le texte complet avec les références peut être obtenu sur le site web de la SSMG <http://www.ssmg.be>.

coque, 50% pour l'hémophilus influenzae et 80% pour le moraxella. En cas d'évolution non favorable, le streptocoque β hémolytique A sera le germe le plus fréquemment retrouvé. C'est le germe par excellence de la mastoïdite, mais sa virulence s'est atténuée ces dernières années.

2. COÛT DE L'OMA

L'évaluation du coût de l'OMA doit tenir compte du coût direct (médicaments, visites médicales, voire chirurgicales) et du coût indirect (absentéisme des parents). Le coût d'un épisode d'OMA est estimé, aux USA, à 1330 \$, dans une étude prospective. Ce coût peut être majoré par les effets secondaires des antibiotiques et les conséquences de la résistance bactérienne induite par ce traitement.

Au Canada, la surprescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires virales est estimée à 49% du coût total des antibiotiques. L'OMA représentait, dans cette étude, le motif de consultation et de prescription d'antibiotique le plus fréquent, totalisant 39% de tous les antibiotiques prescrits.

3. DIAGNOSTIC

Le terme d'otite moyenne recouvre un continuum de plusieurs pathologies: l'otite moyenne aiguë (OMA, présence de pus dans l'oreille), l'otite moyenne séro-muqueuse (OSM, les sécrétions pouvant être séreuses ou muqueuses ou les deux simultanément, les anglophones parlant de «middle ear effusion» MEE ou «otitis media with effusion» OME), l'otite moyenne séro-muqueuse chronique si l'effusion persiste plus de trois ou quatre mois. Le diagnostic clinique de l'OMA ne semble pas unanime.

Le «standaard otitis media acuta» du Nederlands Huisartsen Genootschap (1) propose:

1. tympan gris perle, transparent, avec triangle lumineux: OMA exclue,
2. tympan injecté de sang: peut être soit une OMA débutante, soit être dû à des pleurs ou à un «common cold»; la différence nette de rougeur des tympans est plus en faveur d'une OMA,
3. matité du tympan chez le nourrisson: conforte le diagnostic d'OMA,
4. tympan rouge vif = OMA certaine,
5. tympan bombant = OMA certaine,
6. perforation du tympan avec otorrhée, dans une affection aiguë = OMA certaine.

Pichichero (2), après une revue récente de la littérature sur le sujet, constate un surdiagnostic d'OMA: les symptômes (fièvre et otalgie) en sont aspécifiques et le diagnostic posé sur la seule rougeur du tympan sans otoscopie pneumatique est incorrect. Il insiste sur la nécessité, pour le diagnostic correct d'une OMA, des conditions suivantes:

- éclairage suffisant du tympan (ampoule à remplacer tous les 2 ans, et batterie suffisamment chargée),
- absence de cérumen abondant,
- l'otoscopie pneumatique (insufflation d'air dans le conduit auditif) peut aider au diagnostic:
 - si le tympan est **bombé**, quelle qu'en soit la couleur, le diagnostic d'OMA est très probable (de 93 à 99%),
 - s'il est en **position normale**, c'est la mobilité du tympan qui indiquera la probabilité d'OMA:
 - un tympan en position normale, écarlate, de mobilité normale ne sera une OMA que dans 15% des cas,
 - écarlate, de mobilité réduite, une OMA dans 47% des cas,
 - écarlate, de mobilité très réduite, une OMA dans 89% des cas.
- dans l'OMA, le tympan est généralement bombant alors que, dans l'OME, il est rétracté ou en position neutre,

- dans l'OMA comme dans l'OME, le tympan peut être épaissi, ou une effusion jaunâtre ou grisâtre visible derrière le tympan,
- dans les deux pathologies, le tympan est immobile ou de mobilité réduite suite à une pression d'air positive ou négative.

Nous avons donc retenu comme critères cliniques de diagnostic d'une OMA, la présence de symptômes (fièvre, otalgie, et, chez le nourrisson, irritabilité et troubles digestifs) ET soit la présence d'un tympan bombé, soit la mise en évidence d'une perforation tympanique avec otorrhée aigüe.

4. LES ANTIBIOTIQUES DANS L'OMA

La nécessité d'un traitement antibiotique dans l'OMA est discutable et discutée. Il faut cependant tenter d'en dégager les indications éventuelles, avec les niveaux de preuve y afférents.

4.1. LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS

Les habitudes actuelles de prescription d'antibiotiques dans l'OMA varient fortement d'un pays à l'autre: 31% en Hollande pour 98% aux USA, en Australie ou en Nouvelle Zélande, pour 85% en Belgique dans les années 1990.

Aux USA, c'est le motif principal de prescription d'antibiotiques pour les patients non hospitalisés; 90% des prescriptions d'antibiotiques chez les enfants de moins de 2 ans étaient destinées à traiter une OMA.

L'utilisation fréquente d'antibiotiques est responsable de l'augmentation de la fréquence de germes résistants. Un emploi plus parcimonieux des antibiotiques peut réduire le taux de résistance des germes (voir expérience en Finlande).

L'*amoxicilline* reste le (ou un des) premier(s) choix dans les consensus, pour des

raisons économiques et scientifiques. Elle reste efficace sur le pneumocoque, sauf résistance (22% en Belgique en 1999). Cette résistance étant de type intrinsèque et non liée à la production de bêta-lactamases, les autres bêta-lactames ne sont pas plus efficaces, y compris le clavulanate. Si le pneumocoque présente une sensibilité intermédiaire (7% en Belgique en 1998), l'augmentation de la dose d'amoxicilline permettra de rester efficace. L'amoxicilline est active sur l'hémophilus influenzae sauf résistance (résistance, par production de bêta-lactamases, de 17%, et résistance intrinsèque rare), et sur le moraxella non producteur de bêta-lactamases.

4.2. L'EFFICACITÉ BACTÉRIOLOGIQUE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'OMA

Marchant (3) a comparé plusieurs méthodes d'évaluation de l'efficacité des antibiotiques dans l'OMA. La majorité des études est basée sur la guérison clinique (plus de plaintes ni de symptômes) de l'OMA, qui ne correspond pas à une guérison bactériologique (absence de germes dans l'oreille moyenne). Dans son étude comparative, l'auteur a observé qu'un antibiotique ayant une efficacité antibactérienne plus faible que d'autres apparaissait plus efficace que ces autres antibiotiques si le seul critère de jugement de l'étude était l'efficacité clinique. La différence d'efficacité entre deux antibiotiques lui semblait également difficile à déterminer. Pour obtenir des différences statistiquement significatives d'efficacité de ces molécules, il faudrait un nombre de sujets inclus dans une étude beaucoup plus important que celui enregistré dans les études réalisées à ce jour. Aucune conclusion ne peut donc être tirée des études publiées pour l'efficacité plus importante, d'un antibiotique par rapport à un autre.

4.3. L'EFFICACITÉ CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'OMA

En 1994, Rosenfeld (4) résumait les résultats des études publiées:

- guérison spontanée de l'OMA dans 81% des cas,
- dans les 7 à 14 jours, si traitement antibiotique, gain de 14% dans la disparition des symptômes et signes d'OMA, c'est-à-dire un Number Needed to treat (NNT) de 14,
- certaines études montraient une diminution plus précoce de la douleur dans les 48 à 72 heures sous traitement antibiotique,
- aucun effet sur les OSM séquellaires ou les rechutes d'OMA n'était observé,
- aucune mastoïdite n'avait été observée dans les études retenues.

En 1997, Del Mar (5) notait:

- les études valables concernaient des enfants de 7 mois à 15 ans,
- l'utilisation précoce d'un antibiotique dans l'OMA ne comportait qu'un modeste avantage: pour supprimer l'otalgie dans les 2 à 7 jours après le début de l'affection, il faut administrer des antibiotiques à 17 enfants,
- le risque d'OMA controlatérale était réduit de 43% (NDLR: le risque d'OMA controlatérale avec ou sans traitement antibiotique n'est cependant pas mentionné, ce qui rend impossible toute conclusion valable),
- aucune influence sur les récurrences d'OMA ou sur l'hypoacousie à un mois n'était observée, avec cependant une tendance à l'amélioration de l'hypoacousie à trois mois d'évolution,
- par contre, l'administration d'antibiotiques doublait le risque de diarrhée, vomissements ou rashes cutanés,
- deux cas de mastoïdite chez des enfants traités par amoxicilline.

En 1998, Damoiseaux (6), après une revue des études effectuées chez des enfants de moins de 2 ans, concluait:

- pas de différence significative entre les enfants traités par antibiotiques et le groupe contrôle sur le critère d'amélioration clinique dans les sept jours avec un Odds Ratio à 1.31 (avec Intervalle de Confiance à 95% de 0.83 à 2.08),
- la rareté des études pour cette population (2 seulement ont été réalisées avec un groupe contrôle) et les différences de critère d'inclusion (OMA récidivantes ou uniquement épisodes non sévères), ne permettent pas de conclusion actuelle; d'autres études randomisées et contrôlées sont indispensables pour définir une attitude clinique basée sur des preuves.

En 1999, Glasziou (7) concluait:

- pas de diminution de l'otalgie à 24 heures sous antibiotiques,
- guérison spontanée de l'OMA dans 85% des cas,
- réduction de risque de la douleur, après deux à sept jours, de 34% sous antibiotique, soit, en tenant compte de la fréquence de guérison spontanée, une réduction absolue de risque de 5%, soit une NNT de vingt enfants à traiter pour une suppression d'otalgie après deux à sept jours,
- pas de réduction du risque d'otite controlatérale lors d'une antibiothérapie,
- aucun effet sur l'hypoacousie et les autres complications ni sur le taux de récurrence,
- un seul cas de mastoïdite enregistré dans un groupe traité par antibiotique,
- à noter qu'une étude semi-randomisée en Suède en 1954, montrait un taux de mastoïdite de 17% dans le groupe non traité versus 0% dans le groupe traité par antibiotique.

Damoiseaux (8) a étudié l'utilité d'un traitement par amoxicilline d'une OMA chez des enfants de 6 à 24 mois. Il conclut qu'il faut traiter sept à huit enfants de cet âge pour améliorer les symptômes cliniques au quatrième jour pour l'un d'entre eux sans différences otoscopiques (ni différence

tympanométrique) à six semaines d'évolution.

4.4. QUI TRAITER PAR ANTIBIOTIQUE?

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de preuve de l'utilité de prescrire un antibiotique dans une OMA (sauf pour son effet sur la douleur avec un NNT de 20 enfants pour en soulager 1), entre autres pour prévenir les complications. La crainte de ces très rares complications de l'OMA motive cependant de nombreuses prescriptions d'antibiotiques. En l'absence de données probantes de la littérature, les consensus ont tenté de cerner les patients (essentiellement les enfants) les plus à risque de faire une complication. La prescription d'un antibiotique *pourrait* donc se justifier pour:

- les enfants de moins de 6 mois (niveau de preuve B),
- les enfants âgés de 6 mois à 2 ans: après 24 heures si pas d'amélioration (niveau de preuve B),
- au-delà de l'âge de 2 ans si persistance des symptômes (otalgie, fièvre) après deux jours ou trois jours ou aggravation dans les trois jours (niveau de preuve B),
- les OMA récidivantes, soit trois ou plus dans l'année (niveau de preuve B),
- les patients à risque plus élevé de complications: syndrome de Down, malformation vélopalatine, dépression immunitaire (niveau de preuve B),
- une otorrhée aiguë, si elle est isolée (pas d'autre signe ni symptôme) et persiste plus de quelques jours (15 jours pour le NHG) (niveau de preuve B).

Cette stratégie est applicable dans la pratique ambulatoire quotidienne (8, 9) (niveau de preuve B).

La *prescription différée* est un outil utile pour la mise en œuvre de cette approche thérapeutique. La rédaction d'une prescription

avec administration de l'antibiotique dans des conditions bien précisées (aggravation dans les 24 heures ou les 3 jours suivant l'âge de l'enfant, persistance des symptômes après 3 jours) permet de dispenser d'un nouveau contact si celui-ci n'est pas nécessaire. Il est certain qu'il faut expliquer clairement la stratégie de traitement aux parents de l'enfant malade comme à la personne atteinte d'une OMA. Une information plus complète sur l'otite moyenne aiguë est, dans ce cadre, fort utile. Un document écrit peut faciliter cette communication (voir Recommandation). Il faut également insister sur le fait qu'une prescription d'antibiotique ne dispense certainement pas d'une surveillance de l'évolution, des complications pouvant apparaître également sous traitement.

4.5. DURÉE D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Il n'y a pas de consensus international sur la durée du traitement antibiotique.

Une méta-analyse récente (10) compare les études de traitement antibiotique de l'OMA pendant des périodes de cinq jours, à celles de cure de huit à dix jours. Si une amélioration plus rapide (après 8 à 19 jours) est notée dans les traitements plus longs, cet avantage s'amenuise à vingt à trente jours. A trois mois d'évolution cet avantage disparaît. Aucune différence n'est observée suivant l'antibiotique. L'auteur concluait: «cinq jours de traitement avec un antibiotique à courte durée d'action est un traitement efficace d'une OMA non compliquée chez l'enfant» (âgé de 4 semaines à 18 ans dans les études retenues). Le taux d'échec de traitement étant plus élevé chez les jeunes enfants, certains experts préconisent un traitement de dix jours d'antibiotiques pour ces jeunes enfants (11).

5. AUTRES TRAITEMENTS DE L'OMA

5.1. ANALGÉSIFIQUES PAR VOIE GÉNÉRALE

Le paracétamol ou l'ibuprofène sont couramment utilisés comme analgésiques dans l'OMA.

5.2. LES GOUTTES NASALES DÉCONGESTIONNANTES

Un consensus finlandais de 1987 (1) avait analysé les études contrôlées sur l'utilisation de gouttes nasales décongestionnantes dans l'OMA. Aucune étude n'avait montré d'efficacité. L'avantage semble donc uniquement subjectif.

5.3. LES GOUTTES OTIQUES

Il n'existe aucune indication à l'instillation de gouttes auriculaires dans l'OMA. Les gouttes employées à cet usage peuvent être allergisantes, ou ototoxiques (12). Une antibiothérapie locale est inefficace (13) et peut modifier l'examen du tympan.

5.4. MÉDICAMENTS DÉCONGESTIONNANTS PAR VOIE ORALE

Aucune étude validée n'existe pour démontrer l'utilité des décongestionnants par voie générale dans l'OMA. Par contre la toxicité de ceux-ci chez les enfants est bien connue, notamment les troubles neurologiques (14).

5.5. MUCOLYTIQUES PAR VOIE GÉNÉRALE

Il n'existe aucune étude validée démontrant l'utilité des mucolytiques dans l'OMA.

La possibilité d'une hypersensibilité à l'acétylcystéine et à la carbocistéine a été récemment signalée (15), sous la forme d'urticaire, d'œdème de Quincke, voire de choc anaphylactique (très rare). Le rapport bénéfices/risques des mucolytiques est donc défavorable.

6. LES COMPLICATIONS DE L'OMA

La diminution du risque de mastoïdite est difficile à préciser. Si, en 1954, Rudberg observait, en Suède, 17.3% de mastoïdite en cas d'OMA (16), dans les années 1971-1988, en Hollande, ce taux était de 0.2% (1). Dans les études plus récentes, il n'y a pas de cas de mastoïdite observé dans les OMA non traitées par antibiotiques, mais, vu la faible incidence de cette complication, seule une étude sur un très grand échantillon permettrait de conclure (4).

La prévention de la méningite consécutive à l'OMA par un traitement antibiotique est également douteuse (17-19).

Il n'est donc pas prouvé que le choix de traiter toutes les OMA par antibiotique soit plus efficace que de traiter certains cas ciblés (18).

Daly (20) insiste sur la nécessité d'être attentif aux symptômes de complication intracrânienne de l'otite moyenne, particulièrement chez l'enfant recevant un antibiotique: céphalée persistante, léthargie, mal-être, irritabilité, otalgie sévère, fièvre persistante, nausées et vomissements, ou signes nerveux centraux comme raideur de nuque, crises épileptiques focales, ataxie, troubles visuels.

Dhooge (21) insiste sur la survenue plus fréquente des complications intratemporales et intracrâniennes chez les jeunes enfants (âgés de moins de 24 mois), sur l'absence de sécurité d'un traitement antibiotique pour la

prévention de ces complications (87% des enfants présentant une complication avaient reçu un antibiotique, qui était de l'amoxicilline-clavulanate dans 45% des cas), sur l'atténuation de la symptomatologie des complications par ce traitement antibiotique et donc le délai prolongé dans la prise en charge.

L'OSM peut être considérée comme une évolution normale d'une OMA, 30 à 50% des enfants traités pour une OMA présentant une OSM après un mois (20), l'évolution étant peu influencée par l'administration ou non d'un antibiotique. Persistante plus de trois à quatre mois, une OSM devient une otite moyenne chronique présentant ses propres complications (20).

7. SURVEILLANCE DE L'OMA

Une surveillance étroite de l'évolution de l'OMA est nécessaire:

- l'administration d'un antibiotique est, dans notre recommandation, dépendante de l'évolution des signes et symptômes,
- la persistance des plaintes, malgré l'administration du traitement adéquat, nécessite l'avis d'un ORL, pour une éventuelle paracentèse diagnostique (1) (niveau de preuve B),

- il est important d'assurer une surveillance étroite des OMA, le diagnostic précoce d'une complication étant capital (22). L'administration d'un antibiotique ne dispense jamais de cette surveillance, les complications survenant également sous antibiotique (21),
- en cas de perforation, un contrôle est indispensable, de quinze jours en quinze jours, avec référence à l'ORL si persistance après six semaines (1) (niveau de preuve B),
- un contrôle de l'audition est nécessaire après une OMA (1) (niveau de preuve B). Les modalités de ce contrôle ne sont pas décrites dans les consensus.

8. PRÉVENTION DE L'OMA

Les mesures suivantes sont utiles pour prévenir les OMA:

- arrêt du tabagisme ambiant (17, 23),
- allaitement maternel (17), quoique contredit dans une étude (24),
- suppression de la tétine (sucette) (25).
- hygiène des mains et de l'environnement (17, 26),
- pas de preuve actuelle de l'efficacité du vaccin antipneumococcique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. APPELMAN C.L.M., BOSSEN P.C., DUNK J.H.M., VAN DE LISDONK E.H., DE MELKER R.A., VAN WEERT H.C.P.M. – NHG-Standaard otitis media acuta in *NHG-Standaarden voor de huisarts* 218-223, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht 1993.
2. PICHICHERO M. – Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician* 61: 2051-2056, 2000.
3. MARCHANT C.D., CARLIN S.A., JOHNSON C.E., SHURIN P.A. – Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the «Pollyana phenomenon». *J Pediatr* 120 (1): 72-77, 1992.
4. ROSENFELD R.M., VERTREES J.E., CARR J., CIPOLLE R.J., GEBINK G.S., CANAFAX D.M. – Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 124 (3): 355-367, 1994.
5. DEL MAR C., GLASZIOU P., HAYEM M. – Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 314: 1526-1529, 1997.
6. DAMOISEAUX R.A., VANBALEN F.A., HOES A.W., DE MELKER R.A. – Antibiotic treatment of acute otitis media in children under two years of age: evidence based? *Br J Gen Pract* 48 (437): 1861-1864, 1998.
7. GLASZIOU P.P., HAYEM M., DEL MAR C.B. – Antibiotic versus placebo for acute otitis media in children. *The Cochrane Library* Issue 4, 1999.
8. DAMOISEAUX R., VANBALEN F., HOES A., VERHEIJ T., DE MELKER R. – Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 320: 350-354, 2000.

9. CATES C. – An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 318: 715-716, 1999.
10. KOZYRSKYJ A.L., HILDES-RIPSTEIN E., LONGSTAFFE S.E.A., WINCOTT J.L., SITAR D.S., KLASSEN T.P., MOFFATT M.E.K. – Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 279: 1736-1742, 1998.
11. PARADISE J.L. – Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: no best for infants and young children. *JAMA* 278 (20): 1640-1642, 1997.
12. Ototoxicité irréversible des solutions auriculaires contenant un aminoside. *Prescrire* 18 (180): 37, 1998.
13. Otitis media acute in *Farmacotherapeutisch Kompas* 606-7 et 713, 1998. Ziekenfondsraad, Amstelveen, The Netherlands.
14. LRP – Vasoconstricteurs par voie orale: des risques graves chez les enfants. *Prescrire* 18 (190): 834-835, 1998.
15. LRP – Vingtièmes journées françaises de pharmacovigilance: les faits marquants. *Prescrire* 19 (197): 519-521, 1999.
16. BERMAN S. – Otitis media in children. *NEJM* 332 (23): 1560-1565, 1995.
17. FROOM J., CULPEPPER L., JAKOBS M., DEMELKER R.A., GREEN L.A., VANBUICHEM L., GROB P., HEEREN T. – Antimicrobials for acute otitis media? A review from the international primary care network. *BMJ* 315: 98-102, 1997.
18. CULPEPPER L., FROOM J. – Routine antimicrobial treatment of acute otitis media. It is necessary? *J Am Med Assoc* 278 (20): 1643-1645, 1997.
19. ROTHROCK S.G., HARPER M.B., GREEN S.M., CLARCK M.C., BACHUR R., McLLMAIL D.P., GIORDANO P.A., FALK J.L. – Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with streptococcus pneumoniae occult bacteremia: a meta-analysis. *Pediatrics* 99 (3): 438-444, 1997.
20. DALY K., HUNTER L., SCOTT GIEBINK G. – Chronic otitis media with effusion. *Pediatrics in Review* 20 (3): 85-94, 1999.
21. DHOOGHE I., ALBERS F., VAN CAUWENBERGE P. – Intratemporal and intracranial complications of acute suppurative otitis media in children: renewed interest. *Int J Pediatr Otorhino* 49 (suppl.): 109-114, 1999.
22. ALBERS F. – Complications of otitis media – The importance of early recognition. *Am J Otol* 20: 9-12, 1999.
23. ALIGNÉ C.A., STODDARD J.J. – Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parenteral smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151 (7): 648-653, 1997.
24. HOMOE P., CHRISTENSEN R.B., BRETLAU P. – Acute otitis media and sociomedical risk factors among unselected children in Greenland. *Int J Pediatr Otorhino* 49 (1): 37-52, 1999.
25. JACKSON J.M., MOURINO A.P. – Pacifier use and otitis media in infants twelve months of age or younger. *Pediatr Dent* 21 (4): 255-260, 1999.
26. DALY K., BROWN J., LINDGREN B., MELAND M., LE C., SCOTT GIEBINK C. – Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics* 103 (6): 1158-1166, 1999.
27. ZECH F. – Antibiotiques et infections des voies respiratoires en médecine générale. Regards nouveaux et problèmes nouveaux. *Louvain Med* 119 (3): S95-108, 2000.