



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**L'otite moyenne aiguë compliquée chez l'enfant : facteurs de risque
de sévérité et d'évolution défavorable. Réutilisation de la base
nationale du PMSI de 2008 à 2014**

Présentée et soutenue publiquement le 27 juin 2019 à 14 heures
au Pôle Recherche
Par Martin BEST

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en Anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical, avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ARS	Agence Régionale de Santé
AOM	<i>Acute Otitis Media</i> (voir OMA)
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMD	Catégorie Majeure de Diagnostic
DGF	Dotation Globale de Fonctionnement
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i> (voir GHM)
DIM	Département de l'Information Médicale
DMI	Dispositifs Médicaux Implantables
DMS	Durée Moyenne de Séjour
DP	Diagnostic Principal
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
ICD10	<i>International Classification of Diseases, 10th revision</i> (voir CIM10)
IGS2	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)
MERRI	Mission d'Enseignement Recherche Référence et Innovation
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
OMA	Otite moyenne aiguë
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQN	Objectif Quantifié National
OSM	Otite séro-muqueuse
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RSA	Résumé de Sortie Anonymisé
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
SGBD	Système de Gestion de Bases de Données
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)
TAA, T2A	Tarifcation A l'Activité
UM	Unité Médicale
WHO	<i>World Health Organization</i> (voir OMS)

Sommaire

Préambule	3
Avertissement	4
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles	5
Sommaire	7
Introduction	9
1 L'appareil auditif	9
1.1 Anatomie	9
1.1.1 Présentation générale	9
1.1.2 Anatomie de l'oreille moyenne	9
1.1.3 Anatomie de l'oreille interne	12
1.2 Physiologie de l'oreille normale	12
1.2.1 Ventilation de l'oreille moyenne	12
1.2.2 Fonction auditive de l'oreille moyenne (Figure 5)	13
1.3 Principales pathologies	13
2 L'otite moyenne aiguë (OMA)	13
2.1 Physiopathologie	13
2.2 Diagnostic clinique	14
2.2.1 Signes fonctionnels et généraux	14
2.2.2 Signes otoscopiques	14
2.2.3 Diagnostics différentiels	14
2.3 Principes du traitement	15
2.4 Evolution naturelle	15
2.5 Complications	15
2.6 Epidémiologie	16
3 L'antibiothérapie dans l'OMA	17
3.1 Type	17
3.2 Intérêt du traitement antibiotique	17
3.3 Lien du traitement antibiotique dans l'OMA compliquée	19
4 Objectif de l'étude	19
Article en Anglais	21
1 Introduction	21

2	Material.....	22
2.1	Study design and data source	22
2.2	Study population.....	22
2.3	Study variables	23
2.4	Statistical analysis	23
3	Results	23
4	Discussion	27
4.1	About Study design and data source.....	27
4.2	Study results.....	28
4.3	Prospects	29
5	Conclusion.....	30
	Discussion en Français.....	31
6	Méthode de l'étude	31
7	Résultats de l'étude	31
8	Perspectives.....	33
	Conclusion.....	35
	Liste des tables.....	Erreur ! Signet non défini.
	Liste des figures	36
	Références	37
	Annexe 1	44

Introduction

1 L'appareil auditif

1.1 Anatomie

1.1.1 Présentation générale

L'oreille est constituée de 3 parties :

- L'oreille externe, constituée du pavillon de l'oreille, du conduit auditif externe osseux et cartilagineux,
- L'oreille moyenne, dont la frontière anatomique avec l'oreille externe est constituée par la membrane tympanique,
- L'oreille interne, comprenant le vestibule et les canaux semi-circulaires, organes de l'équilibration, et la cochlée, organe de l'audition.

Nous ne détaillerons pas ici l'anatomie et la physiologie de l'oreille externe.

1.1.2 Anatomie de l'oreille moyenne

L'oreille moyenne est une cavité aérienne constituée de 3 parties développées au sein de l'os temporal (Figure 1) :

- une partie centrale appelée caisse du tympan,
- une partie postérieure constituée des annexes mastoïdiennes,
- une partie antérieure constituée du tube auditif.

Embryologiquement, l'os temporal est formé de la réunion de 3 pièces osseuses :

- La partie squameuse, ou écaille du temporal (*pars squamosa*) correspond à une lame osseuse en deux parties : une partie verticale qui s'unit au rocher au niveau de la région mastoïdienne, et une partie horizontale prenant part à la formation du toit de la caisse du tympan et de l'antre.
- La partie tympanique (*pars tympanica*), anciennement appelée os tympanal, se présente sous la forme d'un demi-cornet ouvert vers le haut, s'articulant avec la face antéro-inférieure de la partie pétreuse en dedans, et avec la partie squameuse en haut, et prend part à la constitution du 1/3 interne du conduit auditif externe.
- La partie pétreuse, ou rocher (*pars petrosa*), est une pyramide osseuse quadrangulaire, à base postérieure, d'axe oblique, dirigé en avant et en dedans. Ses deux faces supérieures sont endocrâniennes, en rapport avec le cerveau et le cervelet. Sa face antéro-inférieure s'articule avec les parties squameuse et tympanique. C'est dans cette partie pétreuse que s'organisent les cavités aériennes de l'oreille moyenne.

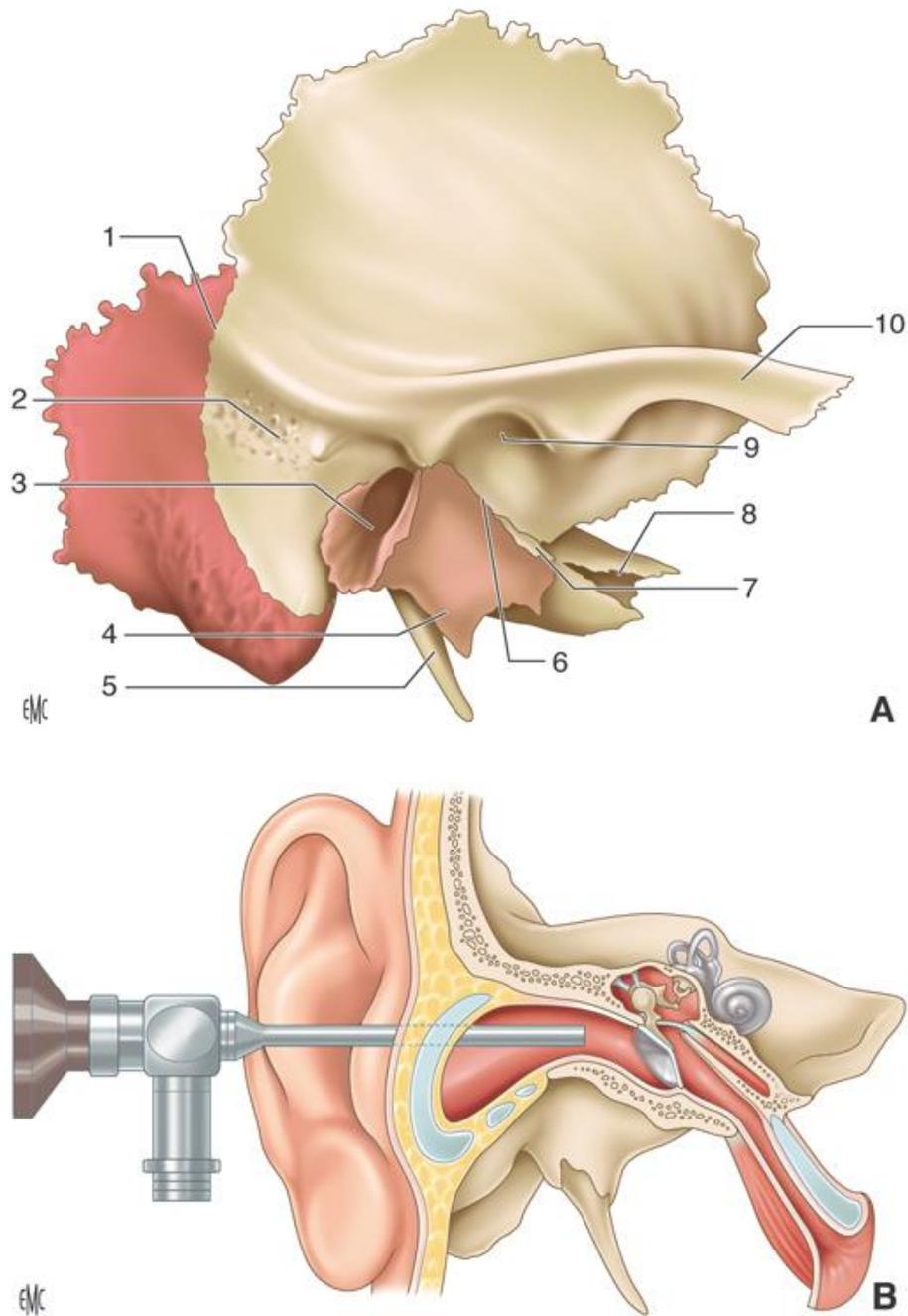


Figure 1. Vue latérale de l'os temporal droit.
En beige, la pars squamosa ; en rouge foncé, la pars petrosa ; en rosé, la pars tympanica. D'après [1]

La caisse du tympan est une cavité parallélépipédique irrégulière à six faces, limitée latéralement par la membrane tympanique et la partie osseuse péri-myringienne (Figure 2), en rapport avec le conduit auditif externe.

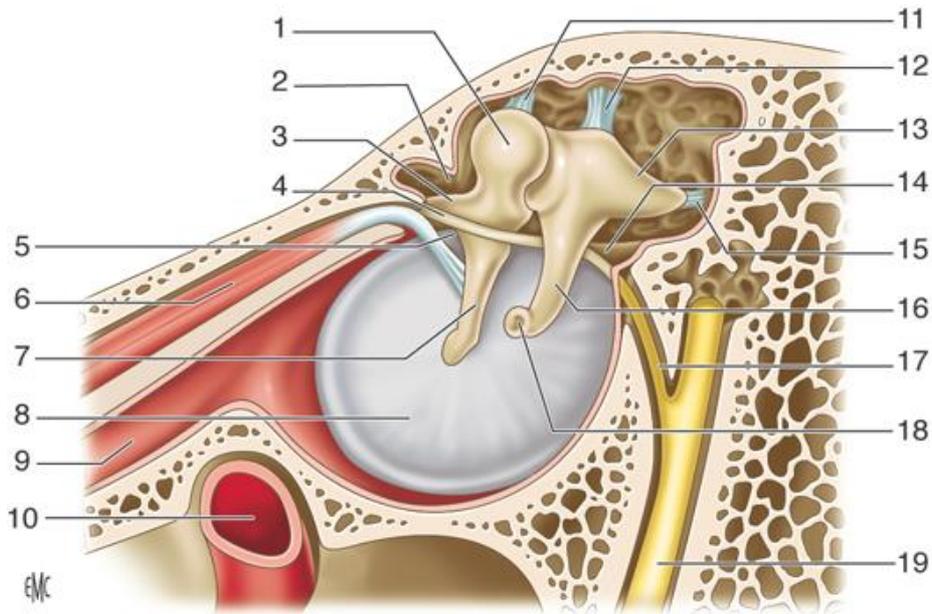


Figure 2. vue médiale de la paroi latérale de la caisse du tympan droit, d'après [2]

La paroi médiale de la caisse du tympan (Figure 3) est dite labyrinthique. On y retrouve entre autres :

- Le relief du canal du nerf facial,
- Les fenêtres ronde (ou cochléaire) et ovale (ou vestibulaire), voies de communication avec l'oreille interne.

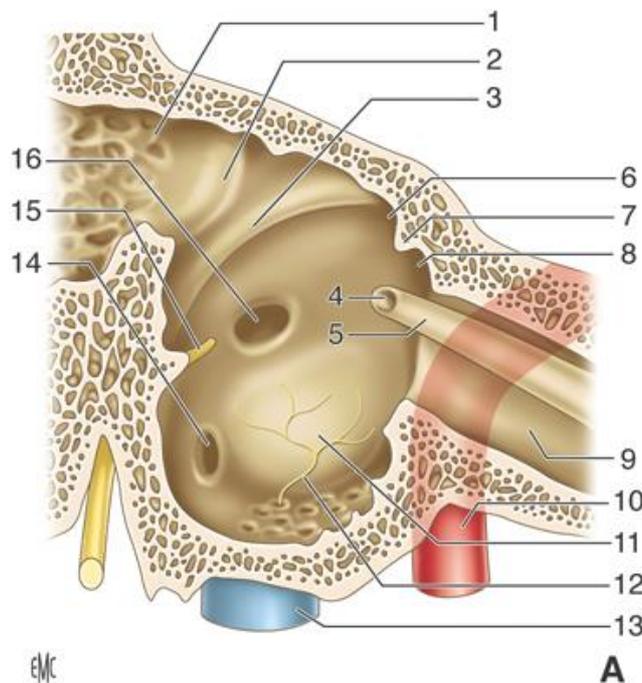


Figure 3. vue latérale de la paroi médiale de la caisse du tympan droit, d'après[2]

La paroi de la caisse du tympan inférieure est dite jugulaire et constitue le plafond du dôme de la veine jugulaire interne. Avant de franchir le foramen jugulaire au niveau de

la base du crâne, cette dernière constitue le sinus sigmoïde, qui draine le sang veineux des sinus de la dure-mère du cerveau.

1.1.3 Anatomie de l'oreille interne

Le système cochléo-vestibulaire constitue l'oreille interne et se situe au sein du labyrinthe osseux, dans la partie pétreuse de l'os temporal (Figure 4). Il se divise en deux parties :

- La cochlée est un canal spiralé, comportant 2 tours et demi de spire, s'enroulant autour d'un cône osseux appelé le modiolus. Ce canal est divisé en 3 parties : la rampe vestibulaire (scala vestibuli) se terminant au niveau de la fenêtré ovale, la rampe tympanique (scala tympani) se terminant au niveau de la fenêtré ronde, et le canal cochléaire (scala media) qui contient l'organe de Corti, organe de la mécanotransduction de l'onde physique du signal auditif en signal bioélectrique, à destination du nerf cochléaire.
- Le vestibule et les canaux semi-circulaires se développent postérieurement au sein du labyrinthe osseux. Ils ont un rôle de détection, d'amplification et de transmission au système nerveux central, par l'intermédiaire des nerfs vestibulaires supérieur et inférieur, des mouvements de la tête et des forces gravitationnelles exercées sur le corps.

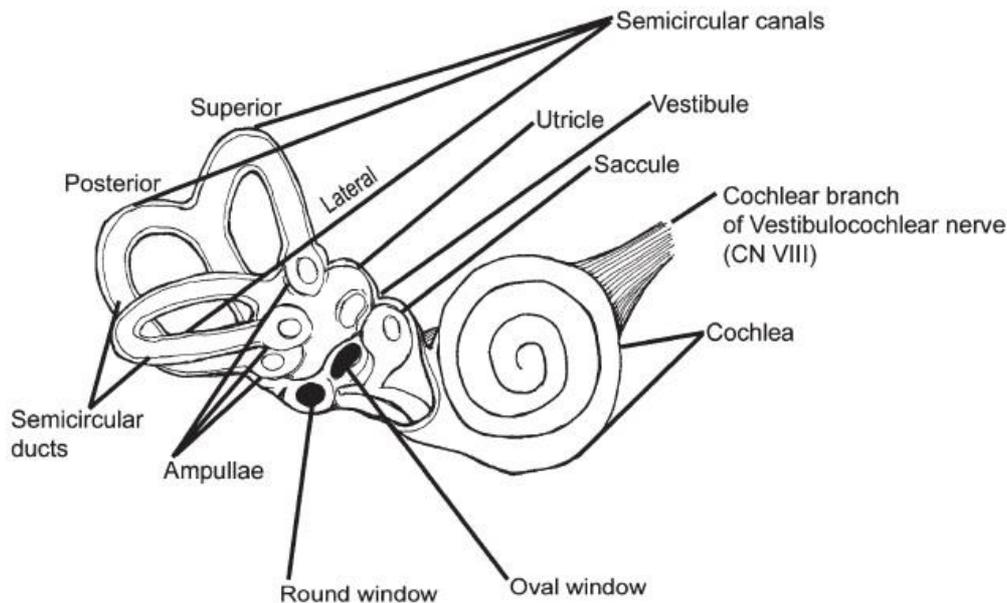


Figure 4. labyrinthe osseux et membraneux, d'après [3]

1.2 Physiologie de l'oreille normale

Nous ne détaillerons pas ici la physiologie de l'oreille externe et interne.

L'oreille moyenne possède deux principales fonctions : une fonction de ventilation et d'équilibre des pressions avec le milieu extérieur, et une fonction dans l'audition.

1.2.1 Ventilation de l'oreille moyenne

Il existe un continuum entre l'oreille moyenne et le rhinopharynx qui sont tapissés du même épithélium ciliaire. Ils communiquent via la trompe d'Eustache qui joue un rôle d'équilibre des pressions entre l'oreille moyenne et l'air ambiant [4,5]. Elle permet

l'évacuation des sécrétions de l'oreille moyenne - via la clairance mucociliaire - vers le nasopharynx. A l'inverse, elle protège l'oreille moyenne de la migration de germes pathogènes depuis le rhinopharynx.

Chez l'enfant il existe une dysfonction tubaire relative, du fait de son caractère plus souple, de son trajet plus court et de son orientation plus horizontale [6]. De plus, le reflux gastro-œsophagien est un facteur favorisant la dysfonction tubaire [7]. La maturation tubaire est acquise vers l'âge de 6 ans, et l'OMA est relativement rare après 6-7 ans.

1.2.2 Fonction auditive de l'oreille moyenne (Figure 5)

L'oreille moyenne joue un rôle prépondérant dans la transmission de l'onde sonore. Après captation et amplification par le pavillon et le conduit auditif externe, l'onde sonore met en vibration la membrane tympanique. Un couplage mécanique entre la membrane tympanique et le marteau permet la transmission de cette onde vers l'oreille interne, par la continuité de la chaîne ossiculaire. Cette chaîne adapte l'impédance de l'onde sonore, du milieu aérien de l'oreille externe et moyenne aux milieux liquidiens de l'oreille interne.

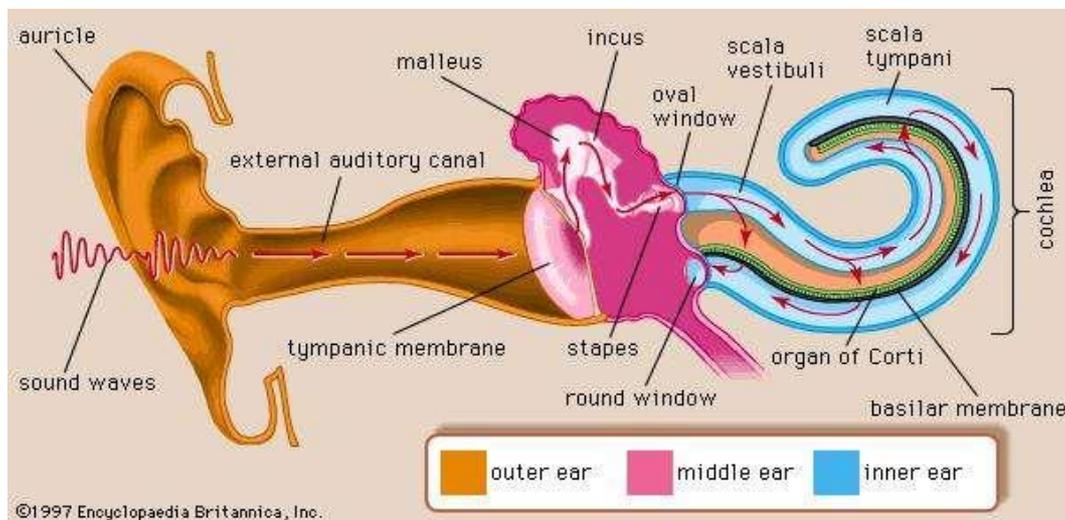


Figure 5. représentation schématique de la fonction auditive, d'après [8]

1.3 Principales pathologies

Les pathologies de l'oreille moyenne les plus fréquentes sont infectieuses et inflammatoires aiguës ou chroniques, tumorales bénignes ou malignes. Nous ne traiterons ici que de la pathologie infectieuse aiguë de l'oreille moyenne.

2 L'otite moyenne aiguë (OMA)

2.1 Physiopathologie

La pathogénie de l'OMA est multifactorielle.

Elle résulte de la conjugaison d'une infection microbienne, d'une réaction immunitaire, et de facteurs anatomiques.

Actuellement le facteur déclenchant reconnu dans la littérature concernant l'OMA purulente est une infection virale du rhinopharynx [9–11]. Le tissu lymphoïde de l'anneau de Waldeyer est une première barrière immunitaire contre les agents microbiens dans le rhinopharynx. Grâce à la sécrétion d'immunoglobulines A et G par les cellules lymphoïdes des végétations adénoïdes, il diminue l'inoculum microbien rhinopharyngé [12,13].

La cascade inflammatoire déclenchée par l'infection virale au niveau des fosses nasales, du pharynx et de l'oreille moyenne provoque la disparition du mouvement mucociliaire, entraîne l'adhésion des bactéries et contribue à la fermeture de la trompe d'Eustache. La pullulation bactérienne dans l'oreille moyenne réalise une OMA purulente. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont *H.influenzae*, *S.pneumoniae* et *B.catarrhalis* [14,15].

2.2 Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'OMA repose sur l'interrogatoire et l'otoscopie.

Le diagnostic d'OMA purulente associe des signes fonctionnels et généraux avec des signes otoscopiques évocateurs.

2.2.1 Signes fonctionnels et généraux

Les signes fonctionnels sont en premier lieu l'otalgie, liée à la mise en tension de la membrane tympanique par l'épanchement purulent rétro-tympanique. Chez le jeune enfant, on retrouve des signes équivalents tels que l'irritabilité, les pleurs, l'insomnie, le frottement des oreilles [16].

Une rupture de la membrane tympanique peut survenir du fait de la pression exercée par l'épanchement purulent, provoquant l'apparition d'une otorrhée. On parle alors d'OMA perforée.

2.2.2 Signes otoscopiques

Les deux signes otoscopiques nécessaires pour poser le diagnostic d'OMA en otoscopie sont l'épanchement rétro-tympanique, responsable d'un bombement tympanique et d'un effacement de ses reliefs habituels, et l'inflammation de l'oreille moyenne, responsable d'une congestion tympanique, qui apparaîtra alors hyperhémique.

Les conditions d'examen de l'enfant sont l'un des principaux facteurs de diagnostic par excès : agitation de l'enfant, pleurs, dépôts cérumino-épidermiques, mauvaise exposition de la membrane tympanique, qualité de l'otoscope notamment de l'éclairage... L'incertitude diagnostique est souvent source de prescription abusive d'antibiotiques [17].

2.2.3 Diagnostics différentiels

La myringite bulleuse correspond à une atteinte inflammatoire de la membrane tympanique d'origine virale. On observe à l'otoscopie un aspect phlycténulaire du tympan, associé à une otalgie vive.

L'OMA congestive correspond à une OMA avec congestion tympanique, mais sans épanchement rétro-tympanique. Elle est le plus souvent d'origine virale et

spontanément résolutive. On l'observe souvent lors des premiers jours d'une rhinopharyngite [18].

A l'inverse, l'otite séromuqueuse (OSM) correspond à un épanchement rétro-tympanique en dehors d'un contexte aigu infectieux, sans inflammation de la membrane tympanique.

2.3 Principes du traitement

Le diagnostic de certitude repose sur la paracentèse, ou myringotomie, qui est la seule technique permettant d'affirmer l'épanchement et la suppuration rétro-tympanique.

Si elle était autrefois réalisée en pratique courante par l'ORL, elle est désormais réservée en deuxième intention dans le cas d'échec thérapeutique médical, à visée bactériologique, afin d'orienter le traitement antibiotique [18,19]. Il n'y a pas d'intérêt démontré de la paracentèse à visée antalgique [20].

Actuellement le traitement repose sur deux points :

- Le traitement symptomatique, essentiellement antalgique et antipyrétique. Le recours à un traitement antalgique doit être adapté au niveau de douleur de l'enfant. Le paracétamol est le plus souvent suffisant dans le contrôle des douleurs. Si besoin et en l'absence de contre-indications, le recours aux AINS peut être envisagé, en association au paracétamol [21].
En cas de douleur intense à sévère, ou résistant à l'association paracétamol – ibuprofène, l'administration orale de morphinique est recommandée en association [22]. Des gouttes auriculaires contenant un anesthésique local peuvent être prescrites dans l'otite moyenne aiguë congestive et phlycténulaire [23].
- Le traitement antibiotique : Actuellement en France, le traitement antibiotique est réservé d'emblée en cas d'OMA purulente chez l'enfant de moins de 2 ans, ou chez l'enfant de plus de 2 ans en cas de fièvre élevée, d'otalgie intense, ou en cas de persistance des symptômes après 48-72 heures lorsque les symptômes étaient peu bruyants initialement [18].

2.4 Evolution naturelle

Les études cliniques ayant comparé le traitement antibiotique versus placebo ont montré que la majorité des OMA purulentes guérissaient spontanément [24].

Chez 61% des patients, les symptômes d'OMA régressent en 24 heures, sans antibiothérapie. Après 2 à 3 jours d'évolution, on note 80% d'évolution favorable, et 70% de résolution complète des signes entre le 7^e et le 14^e jour.

2.5 Complications

La complication la plus fréquente est la mastoïdite, qui correspond à une ostéite bactérienne du rocher. L'extension de cette ostéite peut se faire par voie externe, provoquant l'apparition d'un abcès sous-périosté [25].

La progression de cette suppuration peut également se faire via la pointe de la mastoïde à la face profonde du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Cette complication a été décrite pour la première fois par Bezold en 1908 [26].

L'extension de la suppuration peut également se faire par la corticale interne, avec pour conséquence la formation d'un empyème extradural, péri-sinusal, augmentant le risque de thrombose du sinus sigmoïde [27,28].

La paralysie faciale peut compliquer aussi l'évolution d'une OMA. Elle correspond à une atteinte inflammatoire du nerf en 2^e ou 3^e portion, soit du fait d'une déhiscence du canal facial, soit par atteinte bactérienne du canal du nerf facial, entraînant une compression œdémateuse du nerf au sein de ce dernier [29].

L'OMA est aussi classiquement décrite comme un point d'appel potentiel de méningite bactérienne : on la nomme aussi méningite otogène [30], pourvoyeuse de séquelles neurologiques et auditives à long terme [31].

On peut également retrouver une labyrinthite aiguë consécutive à une OMA. Différentes hypothèses ont été avancées concernant la physiopathologie de cette complication : elle serait due, pour certains auteurs, à un transfert de toxines bactériennes présentes dans l'oreille moyenne au sein des fluides de l'oreille interne [32]. D'autres auteurs ont décrit chez l'animal des modifications de pression sur les fenêtres rondes et ovales consécutives à l'inflammation dans la caisse du tympan, causant un mouvement secondaire des fluides labyrinthiques [33,34].

L'apicite, ou pétrosite, correspond à une résorption osseuse d'origine infectieuse de l'apex pétreux. On retrouve alors un tableau de douleurs faciales, liés à l'atteinte du nerf V, et de troubles oculomoteurs, du fait de l'atteinte du nerf VI : il s'agit du syndrome de Gradenigo [35].

Les complications sous-durales, telles que l'empyème sous-dural, l'encéphalite et l'abcès intracérébral sont des complications rarissimes, liées à la diffusion par voie hémotogène des germes vers les espaces sous-duraux.

2.6 Épidémiologie

L'OMA est une pathologie essentiellement pédiatrique : ainsi, 80% des enfants auront eu au moins un épisode d'OMA avant 3 ans, et 30 à 45% de ces enfants auront présenté 2 épisodes ou plus [36].

L'épidémiologie de la mastoïdite aiguë a été la plus étudiée dans la littérature : on estime l'incidence entre 1 et 4.8 cas pour 100 000 personnes selon les pays [37].

L'incidence de la paralysie faciale est faible : elle complique 0,005% des OMA [38,39].

A notre connaissance, l'incidence des autres complications n'est pas rapportée dans la littérature.

En France, les données diffèrent concernant l'OMA compliquée. De plus, elles concernent surtout la mastoïdite aiguë, qui est la complication la plus fréquente [28,40].

3 L'antibiothérapie dans l'OMA

3.1 Type

L'antibiothérapie dans l'OMA répond à des recommandations de bonne pratique concernant le traitement des infections des voies aériennes supérieures, actualisées en novembre 2011 [18].

Elle est probabiliste en première intention par définition. Elle couvre alors les germes les plus fréquemment rencontrés dans l'OMA (cf supra).

L'Amoxicilline est actuellement le traitement de première intention dans l'OMA purulente en France : elle est la molécule la plus active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et sur plus de 80% des *H.influenzae*.

Ce choix est justifié par le fait que :

- les résistances acquises de *H.influenzae* sont en décroissance depuis le début des années 2000 [41],
- les souches de Pneumocoque de sensibilité diminuée ou résistantes à la pénicilline sont également en décroissance [42],
- Il s'agit du traitement le moins sélectionnant de souches d'*Escherichia Coli* multirésistantes : bien que ce germe ne soit pas impliqué dans la survenue d'OMA, l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) a mis en évidence une hausse des souches d'*E.Coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) [43], dont l'un des facteurs favorisants est l'utilisation de céphalosporines de 2^e ou 3^e génération [44], qui étaient auparavant recommandées et largement prescrites dans les infections ORL et respiratoires.

Le schéma de traitement de l'OMA purulente est représenté dans l'annexe 1.

3.2 Intérêt du traitement antibiotique

Avec l'avènement des antibiotiques la morbi-mortalité liée à l'OMA a considérablement reculé : en 1936, la mortalité aux Etats-Unis liée à l'OMA et la mastoïdite aiguë était plus élevée que celle liée à la méningite (3,3 / 100 000 VS 2,3 / 100 000) [45], alors que l'industrialisation de la pénicilline n'a débuté qu'au début des années 1940, d'après les travaux de Chain et Florey [46]. Il est difficile de trouver des statistiques comparables au niveau mondial. Cependant, en 2005, L'OMS estimait à 21 000 le nombre de décès liés aux complications de l'otite moyenne dans le monde, pour 709 millions d'épisodes annuels d'otite moyenne [47].

Des études randomisées récentes ont montré qu'un traitement antibiotique permettait de réduire la durée et l'intensité des symptômes et d'augmenter le nombre d'enfants guéris. Cependant, il est également associé à un risque d'effets indésirables plus élevé.

L'étude de Tähtinen [48] montrait un taux d'échec de 18,6% du groupe antibiothérapie (30/161) contre 44,9% dans le groupe placebo (n=71/158) (p<0,001). L'échec du traitement était défini par un critère composite comprenant les critères suivants : pas d'amélioration de l'état général lors de la première consultation prévue par l'étude (jour 3), une aggravation de l'état général constaté par les parents quel que soit le moment de l'étude, pas d'amélioration des signes otoscopiques à la consultation de fin de

traitement prévue par l'étude (jour 8), la survenue d'une perforation tympanique, une infection sévère (par exemple une mastoïdite, ou une pneumonie associée), et tout autre raison d'arrêt du traitement prévu par le bras d'inclusion dans l'étude (par exemple, un effet indésirable, ou une non adhésion au traitement).

Le traitement antibiotique permettait de réduire le risque d'échec du traitement de 62% (RR=0,38 ; [0,25 ; 0,59]) et accélérail de manière significative la résolution de la fièvre (6 heures après la première dose), de la perte d'appétit, de l'irritabilité et de la diminution des activités (dès le 2^e jour). Il n'y avait cependant pas de différence significative sur le délai de résolution de l'otalgie, de l'altération du sommeil ou des pleurs.

En parallèle, on notait au moins un effet indésirable dans 52,8% des cas dans le groupe antibiothérapie (n=85/161), contre 36,1% dans le groupe placebo (n=57/158) (p=0,003). L'effet indésirable le plus fréquent était la diarrhée, puis l'exanthème. On ne retrouvait pas de différence significative sur les autres événements (vomissements, infection sévère, otite compliquée, nécessité d'une hospitalisation).

Dans l'étude d'Hoberman [49] comparant l'efficacité de l'association Amoxicilline-Acide clavulanique versus placebo, l'évaluation des symptômes était mesurée par une échelle globale de sévérité des symptômes comprenant sept critères : les pleurs, le frottement des oreilles, l'irritabilité, les troubles du sommeil, la diminution des activités, de l'appétit, et la fièvre, chaque critère étant évalué de 0 (non présent) à 2 (important). La résolution des symptômes était définie par un score global ≤ 1 . Le score moyen était significativement inférieur dans le groupe antibiothérapie que dans le groupe placebo sur les 7 premiers jours, et à la visite du 10^e jour (1,59±0,21 VS 2,46±0,20 ; p=0,003). La résolution des symptômes était significativement plus maintenue dans le groupe antibiothérapie que dans le groupe placebo. Le taux d'échec du traitement, défini par la persistance de signes otoscopiques, était inférieur dans le groupe antibiothérapie que dans le groupe placebo (p<0,001). La survenue de diarrhées ou d'un érythème fessier était plus fréquent dans le groupe antibiothérapie.

Du fait de l'évolution naturelle le plus souvent favorable de l'OMA, du risque d'antibiorésistance liée à la consommation d'antibiotiques et de leur iatrogénie, il apparaît donc nécessaire de sélectionner les patients devant avoir recours à un traitement antibiotique [50].

Il est suggéré que l'âge, l'intensité de la symptomatologie clinique et le germe en cause sont des facteurs influençant l'évolution naturelle et sont donc pris en compte dans la stratégie de prise en charge de l'OMA [18]. Cependant, il existe une hétérogénéité concernant les recommandations selon les pays :

- L'âge : un traitement antibiotique est recommandé à titre systématique avant l'âge de 2 ans en France, en Suède [51] et au Royaume-Uni [52], contre 6 mois aux Pays-Bas [53] et aux Etats-Unis [17], 1 an en Norvège [54].
- La symptomatologie clinique : si les experts s'accordent sur l'intérêt d'un traitement antibiotique d'emblée en cas de symptômes initiaux intenses (fièvre, otalgie importante), certaines recommandations incluent la présence d'une otorrhée [52], de signes otoscopiques bilatéraux [17,52], le caractère récidivant de l'OMA [55].

3.3 Lien du traitement antibiotique dans l'OMA compliquée

Les données de la littérature sont discordantes concernant les variations d'incidence des complications dans l'OMA [28,39,40,51,54,56–61]. Les études nationales menées au Royaume-Uni, en Suède, en Norvège et aux Etats-Unis semblent montrer un taux relativement stable de la mastoïdite aiguë par exemple. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude nationale ayant évalué l'épidémiologie de l'OMA compliquée en France.

Par ailleurs, les facteurs de risque de survenue d'OMA compliquée sont peu documentés : l'âge inférieur à 2 ans semble être un facteur de risque de survenue d'OMA compliquée [18,62].

L'influence de l'antibiothérapie dans l'OMA sur la survenue d'OMA compliquée est plus sujette à controverse. Une étude néerlandaise a montré que le taux de prescription national d'antibiotiques semblait être lié au taux de complications dans l'OMA : le taux de mastoïdite aiguë est par exemple deux fois plus élevé aux Pays-Bas qu'aux Etats-Unis, quand le taux de prescription d'antibiotiques y est deux fois moindre [63].

A l'inverse, d'autres études suggèrent que la diminution du taux de prescription d'antibiotiques pourrait exposer à une augmentation de l'incidence des complications rares d'infections bactériennes des voies aériennes [64–66].

Une étude anglaise [67] montrait que malgré une diminution de 50% du taux de prescription d'antibiotiques au Royaume-Uni, on n'observait pas d'augmentation d'hospitalisations pour abcès amygdalien ou rhumatisme articulaire aigu. Cependant, les hospitalisations pour mastoïdite aiguë ou mastoïdectomie augmentaient en parallèle de 19%, alors que les données issues de la base de données de médecine générale montraient une tendance inverse. Les auteurs suggéraient un glissement du recours des patients du médecin généraliste vers l'hôpital.

En France, le taux de prescription d'antibiotiques a diminué de 11,4% entre 2000 et 2015, mais on note une tendance à la hausse depuis 2010 [68]. En 2016, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne était de 21,9 doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000H/J) pour le secteur ville. Avec une consommation de 30,3 DDJ/1000H/J, la France reste très au-dessus de la moyenne européenne et se classe dans les pays à forte consommation. Elle se situe au 3ème rang, derrière la Grèce et Chypre. À l'hôpital, la consommation française se situe à un niveau proche de la moyenne européenne [69].

4 Objectif de l'étude

L'objectif stratégique de ce travail est de fournir des données susceptibles d'appuyer les décisions relatives à la prise en charge des otites moyennes aiguës, du point de vue des complications que pourrait subir le patient.

Pour ce faire, les objectifs opérationnels sont :

- De décrire les séjours hospitaliers d'otite moyenne aiguë compliquée, grave ou non, et examiner leur incidence au vu de la chronologie d'application des recommandations,

- D'évaluer l'évolution de ces OMA compliquées, tant en termes de gravité que de séquelles à long terme, et identifier les facteurs de risque liés à cette évolution.

Article en Anglais

1 Introduction

Acute otitis media (AOM) is an infectious disease, which is common in urban medicine and emergency rooms. It mainly relates to the pediatric population: thus, 80% of children will have had at least one AOM episode before 3 years of age, and 30 to 45% of these children will have had 2 or more episodes [36]. The germs most frequently encountered are *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *B. catarrhalis* [14,15].

Currently, in France, AOM treatment essentially relies on symptomatic, analgesic and antipyretic drugs. Since 2001, recommendations limited the use of antibiotics for AOM. For children under 2 years old, antibiotic treatment is reserved from the outset in case of purulent AOM. For children aged 2 or more, antibiotics should be prescribed only in case of high fever, severe earache, or in the case of persistent symptoms after 48-72 hours when the symptoms were initially mild. This is justified by the fact that clinical studies comparing antibiotic versus placebo treatment have shown that the majority of purulent AOMs spontaneously healed [24].

Amoxicillin is currently the first-line treatment in purulent AOM in France since the modification of recommendations in November 2011, mainly for reasons of bacterial ecology [18].

Thus, the antibiotic era has shown a substantial decrease in AOM-related morbidity and mortality. For instance, in 1936, AOM and acute mastoiditis-related mortality in the United States was higher than that related to meningitis [45].

Today, the main complications of AOM remain rare, despite some literature data report inconsistent results about the variations of incidence of complications in AOM [28,39,40,51,54,56–61]. The most common complication is acute mastoiditis. It is also the most studied in the literature. Its incidence ranges from 1 to 4.8 cases per 100,000 people depending on the country [37]. The incidence of facial paralysis is low too: it would complicate 0.005% of AOM [38,39]. However, from our knowledge, the incidence of AOM complications in France is not reported in the literature.

Risk factors of the occurrence of complicated AOM are poorly documented too. An age under 2 years appears to be a risk factor for the occurrence of complicated AOM [18,62].

The influence of antibiotic therapy is more controversial. A Dutch study showed that the national antibiotic prescription rate appeared to be related to the complication rate in AOM. Indeed, the rate of acute mastoiditis, for example, is twice as high in the Netherlands as in the United States, when the antibiotic prescription rate is half as low [63]. Conversely, other studies suggest that a decrease in the rate of antibiotic prescribing may expose to an increase in the incidence of rare complications of bacterial airway infections [64–66].

On the contrary, an English study [67] showed that despite a 50% decrease in the rate of antibiotic prescribing in the United Kingdom, there was no increase in hospitalizations for tonsillitis abscess or acute rheumatic fever. However, the results regarding acute mastoiditis were inconsistent: the number of hospitalizations for acute mastoiditis or mastoidectomy increased in parallel by 19%, but the data from the

general medicine database showed a reverse trend, suggesting a shift in patients' use from general practitioners to hospitals.

Overuse of antibiotic treatment is a main public health issue. Recently, the WHO warned against the risk of a “post-antibiotic era” to come, because of decreasing effectiveness of antibiotics and other antimicrobial agents. In France, the prescription rate of antibiotics decreased by 11.4% between 2000 and 2015, but there has been an upward trend since 2010[68]. In 2016, the average consumption in the European Union countries was 21.9 defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DDJ/1000H/J) for the city sector. With a consumption of 30.3 DDJ/1000H/J, France remains well above the European average and ranks among the high consumption countries. It is in 3rd place, behind Greece and Cyprus. In hospitals, French consumption is close to the European average [69].

The analysis of the literature reveals that some data are still missing about the risk of AOM complications (especially in France), and the related risk factors. Such data could be useful to support political decisions and scientific recommendations. In order to support such recommendations, the objectives of this work are to describe hospital admissions in relation with AOM complications, to identify the evolution of complicated AOM, and to identify risk factors of severity or pejorative evolution.

2 Material

2.1 Study design and data source

We carried out a population-based, retrospective cohort study using data extracted from the PMSI database. The PMSI database collects standardized discharge reports from all patients admitted to acute care hospitals in France. Each discharge report provides administrative and demographic data, diagnoses, and diagnostic and therapeutic procedures. Diagnosis are encoded using the French version of the International Classification of Diseases, 10th version (ICD-10) either as primary, or secondary diagnoses [70]. Therapeutic and diagnostic procedures are recorded according to the French CCAM terminology [71]. Discharge reports are compulsory and are the basis of for-profit and nonprofit hospital funding. This database also includes a unique anonymous patient identifier that enables to link all the inpatient stays of a given patient, even when the patient is admitted into different healthcare facilities. Approval from the French data protection agency (CNIL) has been obtained to conduct the present study. The data provided were anonymized.

2.2 Study population

The PMSI database was searched for hospital discharges of all patients who were admitted for a complicated acute otitis media in France from January 1, 2008 to December 31, 2014 and aged <15 years. Complicated AOM was defined in PMSI as the co-occurrence of one ICD-10 code for AOM (H650; H651; H660; H664; H670; H671; H674) and at least one of the following ICD-10 codes : H700; H708; H709 (ICD-10 code for mastoiditis); G08 (ICD-10 code for intracranial venous thrombosis); H702 (ICD-10 code for petrous apex abscess); G06; G07 (ICD-10 codes for intracranial abscess or empyema); H830 (ICD-10 codes for labyrinthitis); G00, G01, G02, G03,(ICD-10 codes for meningitis); G518, G519 (ICD-10 codes for facial palsy). We

considered severe complicated AOM by AOM with labyrinthitis, meningitis, intracranial and petrous apex abscesses, intracranial venous thrombosis and meningitis.

The study consisted of two parts.

Part 1 consists of an analysis of all the complicated AOM stays, without patient deduplication. Descriptive statistics were computed.

Part 2 consists of a follow-up of patients who have a complicated AOM. For that purpose, for each patient, all the hospital stays of those patients following the inclusion could be retrieved, by mean of their unique anonymous identifier, even when those stays were performed in other for-profit or nonprofit hospitals. We then studied the risk factors.

2.3 Study variables

The following pieces of information were extracted for each patient: age, sex, home postal code, ICD-10 diagnoses, CCAM procedures, approximate dates of stay, and length of stay (LOS defined as the number of days, so that LOS=1 in case of ambulatory stay). Mappings of ICD-10 and CCAM codes were defined to classify the patients according to their diagnoses and procedures.

2.4 Statistical analysis

Descriptive statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles (Q1-Q3). The 95% Confidence Intervals (95CI) were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95CI were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values were considered significant under 0.05. All p values under 10^{-10} are reported as "p=0".

We described the occurrence of the outcomes using survival techniques. Then, a Cox model was used to identify the risk factors associated with the risk of outcome. The following covariates were tested: patients' characteristics (age, sex), patients' personal background (such as ear or craniofacial malformations, immunosuppression,...), hospitals' characteristics (hospital volume activity, for-profit or nonprofit status), initial complicated AOM characteristics (year and month of admission, admission via emergency department,...).

Covariates were then interactively manually filtered according to the results of Cox model. Only the final model is presented. Adjusted hazard ratios (HR) as presented, as well as their 95CI.

There were no missing data. The analysis were performed using R [72].

3 Results

Between January 1st, 2008 and December 31st, 2014, 5787 patients with complicated AOM were identified including 1683 (29.1%) severe complicated AOM. The follow up of those 5787 patients enabled to retrieve a total 15,053 stays. Compared with the

INSEE demographic data [73–79], depending on the year, the incidence of complicated AOM ranged from 1.23 to 1.43 per 100,000 inhabitants, or from 13.1 to 15.2 per 100,000 children. The number of stays per year is displayed in Figure 6.

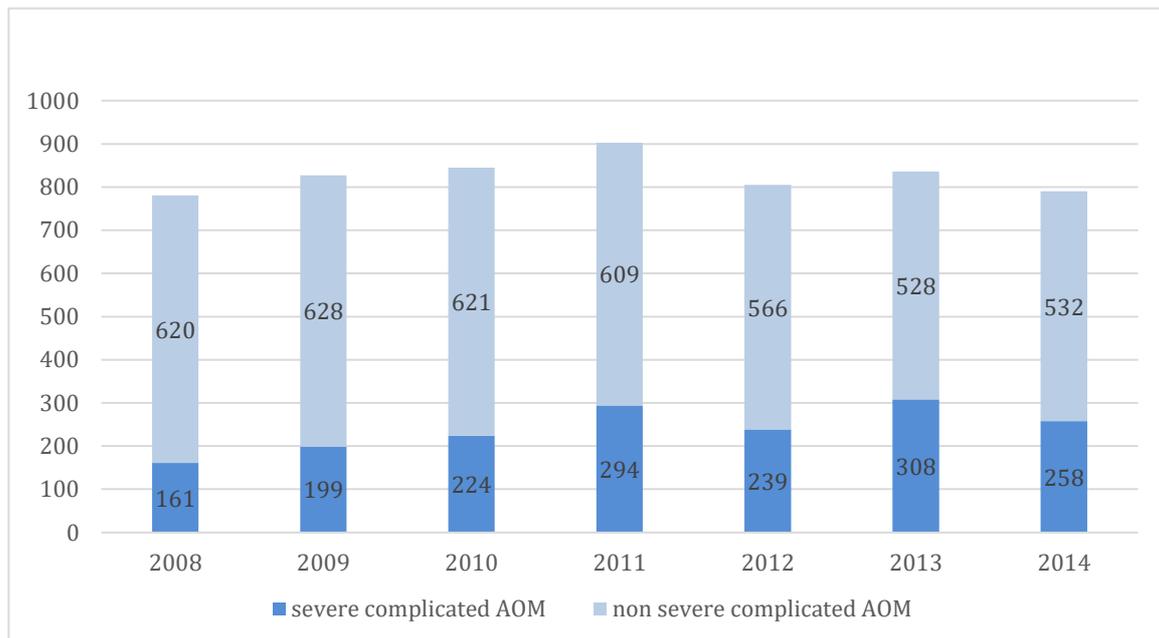


Figure 6. Number of complicated AOM and severe complications from 2008 to 2014

Whereas no trend could be identified regarding the total number of complicated AOM, the number of severe complicated AOM significantly increased over time (from 161 stays in 2008 to 258 stays in 2014; $p=0$).

Regarding seasonality, the hospital admissions are clearly in relation with winter season, as 2347 admissions (40.5%) occurred from December to March.

There were 3445 boys (59.5%), and the proportion of boys did not significantly differ according to the age class ($p=0.06$). Conversely, the mean age did not significantly differ with gender (4.4 years in boys versus 4.53 in girls, $p=0.2$).

Most of the patients directly went from home (5674 patients, 98.0%), and 3847 (66.5%) were admitted through emergency department.

The average age at hospital admission was 4.5 years ($SD=3.93$). It increased over time (from 4.0 years in 2008 to 5.2 years in 2014, $p=0$).

The average length of stay was 6.75 days ($SD=8.12$). It significantly changed over time ($p=0.004$), with no clear trend. However, it was significantly higher in children aged less than 3 months, than in children aged 2-10 years (respectively 13.3 days versus 6.4 days, $p=0$).

There were 13 deaths (0.22%). A stay in intensive care unit was required for 289 patients (5.0%), with no significant change over time ($p=0.5$). Finally, 5345 patients (92.4%) were directly discharged to home, and 383 patients (6.6%) were transferred to another acute care hospital.

Among patients, we identified the following AOM complications (each patient was classified in one and only one category, the most severe in case of multiple diagnoses): 1074 (18.6%) cases of meningitis, 29 (0.5%) cases of petrous apex abscess, 326

(5.6%) cases of labyrinthitis, 154 (2.7%) cases of intracranial venous thrombosis, 100 (1.7%) cases of intracranial abscesses or empyema, 3979 (68.8%) cases of mastoiditis, and 125 (2.2%) cases of facial palsy.

The proportion of severe complicated AOM (29.1% as mentioned above) did not differ according to the gender (30% in boys versus 27.8% in girls, $p=0.08$). However, it differed according to the age: children aged 3 months-2 years had significantly the lowest proportion of severe complicated AOM compared to all other age ranges (17.4% versus 61.7% in children aged less than 3 months, 35.3% in children aged 2-10 years and 31.7% in children aged 10-15 years, $p=0$).

The proportion of each type of complicated AOM regarding age is displayed in Figure 7. Meningitis was the most frequent complication in children aged less than 3 months (59.1%), whereas mastoiditis was the most frequent complication in all other ranges of age (from 62.4% in children aged 2-10 years to 80.9% in children aged 3 months-2 years, $p=0$).

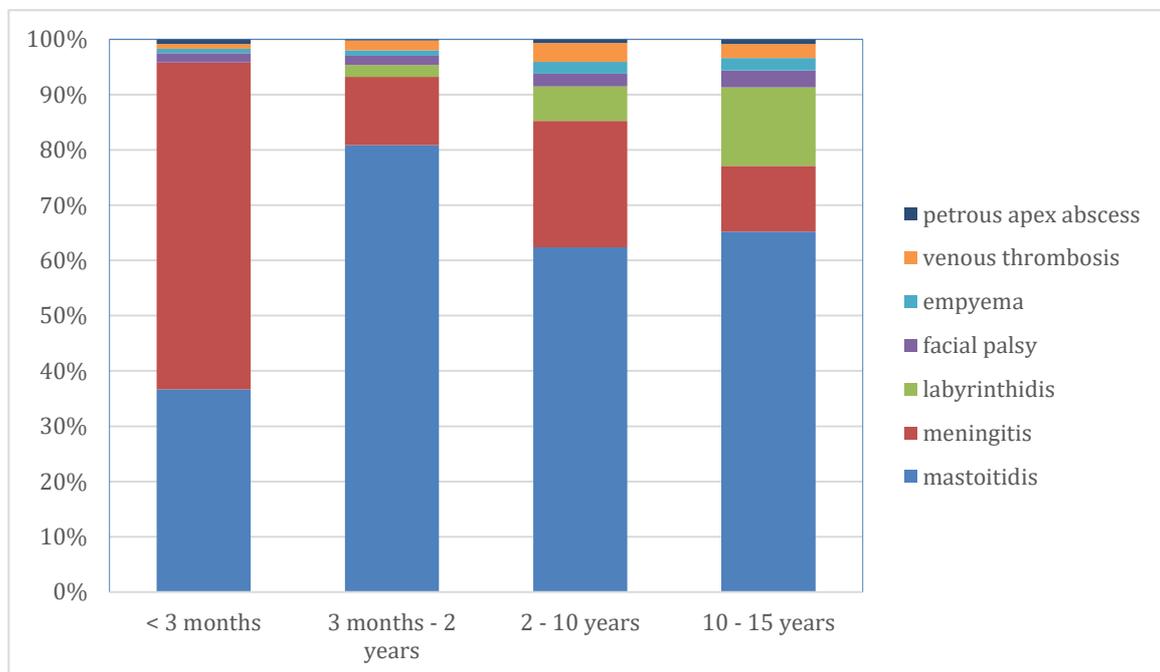


Figure 7. Distribution of AOM complications, function of the age

The examination of other comorbidities did not bring interesting results.

Regarding the procedures performed during the first hospital stay, 627 patients benefitted from cortical mastoidectomy (10.8%), and 23 patients had an empyema drainage (0.4%). No facial nerve decompression was observed.

We then interested on the risk factors of having a severe complicated AOM, among patients admitted for complicated AOM. For the age, the 2-10 years age class was used as reference. The following covariates were identified as risk factors (adjusted odds ratio with 95CI): age <3 months (OR=2.99 [2.04; 4.38]); having a developmental disability (OR=2.02 [1.17; 3.46]); having a hematological disorder (OR=4.97 [3.19; 7.74]), or an endocrine disruption (OR=5.55 [3.59; 8.57]). Age between 3 months and 2 years was identified as protective factor (OR=0.399 [0.347; 0.46]) (Figure 8).

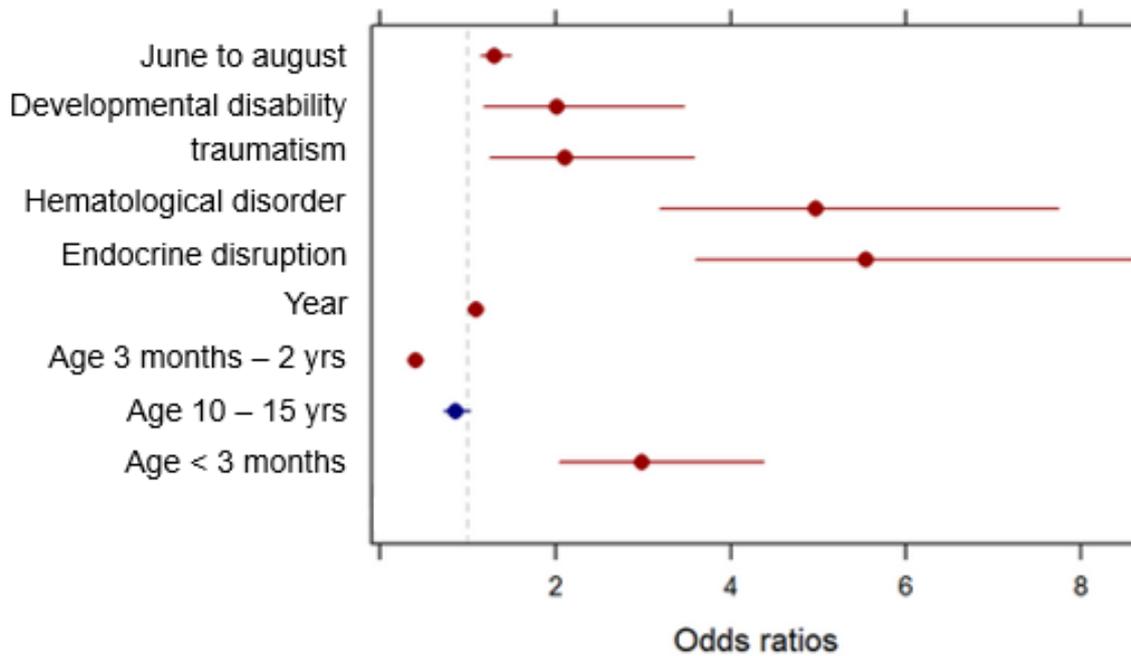


Figure 8. risk factors of having a severe complicated AOM

We then traced the occurrence of a cochlear implantation, as an indicator of severe hearing loss. Using the Kaplan-Meier estimator, the proportion of cochlear implantation was estimated 0.46% [0.29; 0.64] at 1 year, 0.69% [0.47; 0.91] at 2 years, and 0.84% [0.57; 1.1] at 5 years. The following covariates were identified as risk factors within 2 years (with children aged 2-10 years as reference for the age; adjusted hazard ratios with 95CI): diagnosis of meningitis (HR=5.02 [2.38; 10.6]), diagnosis of labyrinthitis (HR=4.51 [1.62; 12.5]), a stay in intensive care unit during the first admission (HR=3.1 [1.28; 7.54]), and an age ranging from 3 months to 2 years (HR=2.44 [1.21; 4.89]) (Figure 9).

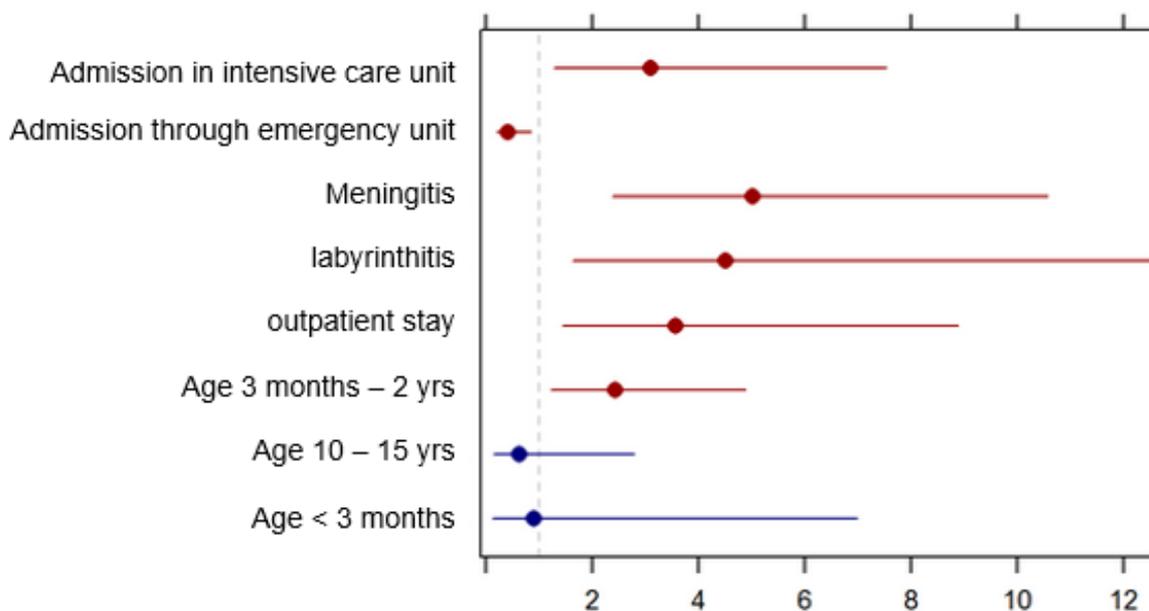


Figure 9. Risk factors of cochlear implantation during 2 years of follow up

We finally interested on the proportion of patients readmitted within 30 days for AOM (complicated or not), as an indicator of initial management failure. This proportion was 8.9% [8.1;9.6]. The following covariates were identified as risk factors (with children aged 2-10 years as reference for the age; adjusted odds ratios with 95CI): diagnosis of intracranial venous thrombosis (OR=3.78 [2.6; 5.49]), empyema (OR=3.94 [2.73; 5.7]), meningitis (OR=1.34 [1.06; 1.69]), children aged less than 3 months (OR=1.83 [1.05; 3.16]), or age ranging from 3 months to 2 years (OR=1.82 [1.48; 2.22]) (Figure 10).

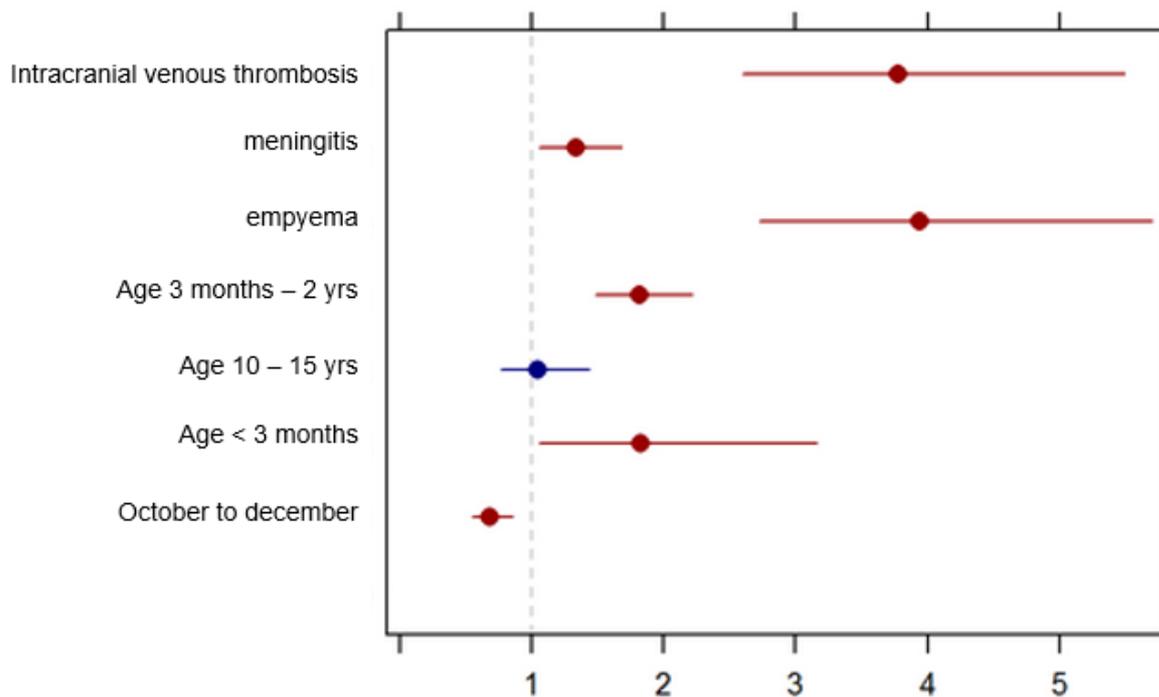


Figure 10. Risk factors of readmission within 30 days

4 Discussion

Our objective was to evaluate the epidemiological characteristics of complicated AOM in France, and to look for possible risk factors related to its severity or adverse evolution. We conducted this analysis by secondary use of the PMSI database over a period of 7 years, framing the modification of the French recommendations concerning the management of AOM. This enabled us to identify different prognostic factors, notably relating to age or clinical context.

4.1 About Study design and data source

The PMSI database takes into account pathologies and management methods in order to improve knowledge and evaluation of activity and costs and to promote the optimization of care provision [80]. It classifies stays for each patient within a French DRG, which determines the income of the hospital.

The strength of this database relies on the fact that it is exhaustive, and the coding quality is acceptable for main pathologies and surgical procedures. The quality of this database was assessed especially for ENT research [81]. The interest here relies on

the fact that although AOM is a very common pathology in general practice, its complications remain rare. AOM results in few hospital admissions, except for complications. A nationwide hospital database therefore significantly increases the statistical power of our study.

Among the limitations of the PMSI, the attempt to increase the incomes of their hospital could lead some practitioners to over-code the associated diagnoses and procedures, which may have an influence on the incidence of observed complications. However, the interpretation of the results in this study was wise enough.

4.2 Study results

The incidence of complicated AOM remains low in France. It seems to be stable over time, particularly after the modification of the recommendations in 2011.

However, the incidence of severe complications appears to increase over time. The literature data mainly report the incidence of acute mastoiditis and its variations. It was estimated from 12.9 to 15.0 per 100,000 children in Sweden over 14 years [51], from 1.8 to 2.7 per 100,000 inhabitants in the USA over 12 years [61], about 0.12 per 1000 child-year in the United Kingdom [58]. A US study [82] identified all complications related to otitis media in children in 2009, based on a national pediatric database. However, the number of cases was compared to the number of hospitalized otitis media. To our knowledge, our study is the first to assess variations in the incidence of severe complications in children with AOM.

Our study shows that complicated AOM remains a life-threatening disease (0.22% of deaths).

The question arises regarding the relationship between age and risk of complicated AOM. Our study shows that age under 3 months is a risk factor for severe complicated AOM. It is due to the fact that the most frequent complication before 3 months is otogenic meningitis. This could be explained by the fact that there is immaturity of the immune system at this age; moreover, it would occur before the beginning of the vaccination, which begins at 2 months of age in France, and which includes pneumococcal vaccination, one of the most common germs found in AOM before 3 months [83], and known as a purulent meningitis provider [84].

For children aged 3 months - 2 years, our results are controversial. The fact that complicated AOM seem to be less severe for them may be caused by more admissions for non-severe complicated AOM. Thus, younger children are more exposed to admissions for non-ENT complications, such as dehydration, febrile seizure, etc.

It also appears to be a risk factor for initial treatment failure and severe hearing loss sequel. The possibility of a confounding factor cannot be ruled out. Indeed, the predominant complication in this age category is simple acute mastoiditis, and our study suggests that it is not a risk factor for cochlear implantation. It can be suggested that when a cochlear implantation is indicated, the average age of cochlear implantation falls within this age category, whether there is a history of complicated AOM or not. A European study [85] estimated that since 2010 more than 30% of cochlear implants in Europe have been performed before the age of 2 years.

Our results suggest the need for initial "aggressive" medical and surgical treatment from the outset for intracranial complications such as intracranial venous thrombosis and intracranial empyema. They are the two main risk factors for readmission within

30 days. While the management of otogenic empyema implies both antibiotics and surgical procedure [86–88], management of intracranial venous thrombosis is still under discussion [89].

On the other hand, the low number of cortical mastoidectomies compared to the number of cases of acute mastoiditis, and the fact that acute mastoiditis alone does not seem to be a risk factor for sequelae or readmission, suggests a lower use of surgical treatment from the outset in this case. A French study.[28] suggested to first perform a paracentesis and retro-auricular puncture of sub-periosteal abscess with microbiological aim. Then a probabilistic antibiotic treatment should be continued, and cortical mastoidectomy should be reserved in case of failure of medical treatment at 48 hours.

One limit of these results is the fact that 383 patients (6.6%) were transferred to another acute care hospital after first admission. Our study was designed to evaluate reports for the first admission, so we may have underestimated surgical procedures, admissions to an intensive care unit and deaths, because the second admission was not analyzed.

4.3 Prospects

Having a history of hematological or endocrine disorder was significantly associated with the risk of severe complications in AOM. These two diagnostic groupings excluded history of anemia, undernutrition, vitamin deficiencies, obesity, diabetes and proved immune deficiency (Appendix 2) The latter were specifically analyzed, and our study found no significant relationship between each of these diagnoses and the presence of a severe complication. These elements will be further analyzed to identify a potential additional risk factor in severe complicated AOM.

From a microbiological point of view, some elements have been raised in the literature:

- The effect of pneumococcal vaccination: it was introduced in France in 2006 and is one of the recommended vaccinations from the age of 2 months. The introduction of the heptavalent vaccine has resulted in a decrease of more than half of the AOM related to the serotypes present in the vaccine and about one-third of the AOM related to *Streptococcus Pneumoniae* in general [90]. However, its influence on the epidemiology of complicated AOM is more controversial. After a decrease in the proportion of pneumococcus in complicated AOM in the years following vaccine introduction, some studies have shown a recent increase in pneumococcal-related acute mastoiditis [91,92]. This is explained by the increase in serotypes not covered by the vaccine, particularly serotype 19A, which has a decreased sensitivity profile to penicillin [93]. Vaccination status is not available in the PMSI database and could therefore not be analyzed.
- the role of certain pathogenic germs such as *Fusobacterium necrophorum*: a germ classically described in Lemierre syndrome [94]. It is also described as a germ that provides lateral sinus thrombosis in complicated acute otitis media [95,96] due to the proagglutinating properties of its surface proteins [97].

The model in our study did not support these hypotheses due to the lack of microbiological data available in the PMSI database. The trend towards an increase in severe complications in AOM in France could be an argument for the development of

a prospective multicentre study including bacteriological data and germ resistance profiles encountered in complicated AOM.

Finally, the question of the link between antibiotic consumption in France and complicated AOM remains unresolved. All the national studies reported in the literature covered a different period from that of our study, thus limiting a possible comparison. A subsequent analysis of the geographical distribution of complicated AOM in France will support this hypothesis, since significant regional disparities in antibiotic consumption are observed in France [68].

5 Conclusion

Complicated AOM remains a rare disease in France, and the incidence of severe complications has increased over time. Age seems to be related to the risk of severe complications. Age, as well as some complications, are related to the risk of early readmission and severe hearing loss. A prospective study would determine the link between microbiological characteristics and complicated AOM in France.

Discussion en Français

Nos objectifs étaient d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques de l'OMA compliquée en France et de rechercher d'éventuels facteurs de risques liés à sa sévérité ou à une évolution défavorable. Nous avons réalisé cette analyse sur la base de données du PMSI sur une période de 6 ans, encadrant la modification des recommandations concernant la prise en charge de l'OMA.

Ceci nous a permis d'identifier différents facteurs pronostiques notamment liés à l'âge ou au contexte clinique.

6 Méthode de l'étude

La base de données du PMSI tient compte des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins [80]. Il permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un GHM, auquel est associé un (ou parfois plusieurs) GHS. Ceux-ci conditionnent le tarif de prise en charge par les régimes d'assurance maladie, donc le financement hospitalier.

La force de cette base de données réside dans le fait qu'il s'agit d'une base de données exhaustive, la qualité du codage étant acceptable pour la plupart des pathologies et actes thérapeutiques. La qualité de ce type de base de données a déjà été évaluée en particulier pour la recherche en ORL [81]. L'intérêt ici réside dans le fait que bien que l'OMA est une pathologie très fréquente en médecine de ville, ses complications restent rares. L'OMA aboutit à peu d'hospitalisations, sauf en cas de complications. Une base de données hospitalière nationale permet donc d'augmenter significativement la puissance statistique de notre étude.

Parmi les limites du PMSI, l'optimisation de la valorisation du séjour dans le but d'augmenter le financement hospitalier pourrait avoir pour effet d'augmenter le nombre de diagnostics associés et d'actes codants, ce qui peut avoir une influence sur l'incidence des complications observées. Un « surcodage » d'une complication est cependant peu probable, et concerne plutôt les diagnostics associés, tels que les comorbidités ou les antécédents du patient. L'interprétation prudente des résultats dans notre étude a tenu compte de ces éléments.

7 Résultats de l'étude

L'incidence de l'OMA compliquée reste faible en France. Elle ne semble pas augmenter avec le temps, notamment après la modification des recommandations en 2011.

Cependant, l'incidence des complications graves semble augmenter dans le temps. Les données de la littérature rapportent surtout l'incidence de la mastoïdite aiguë et

ses variations. Elle était estimée entre 12.9 et 15.0 pour 100000 enfants en Suède sur une période de 14 ans [51], entre 1.8 et 2.7 pour 100000 habitants aux Etats-Unis sur 12 ans [61], et environ 0.12 / 1000 enfants-années au Royaume-Uni [58]. Une étude américaine [82] a identifié en 2009 l'ensemble des complications liées à l'otite moyenne chez l'enfant, en se basant sur une base de données nationale pédiatrique. Le nombre de cas bruts était cependant rapporté au nombre d'otites moyennes hospitalisées. A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer les variations d'incidence des complications graves dans l'OMA chez l'enfant.

La question se pose concernant le lien entre l'âge et le risque d'OMA compliquée. Notre étude montre que l'âge inférieur à 3 mois est un facteur de risque d'OMA compliquée grave. Il tient au fait que la complication la plus fréquente avant 3 mois est la méningite otogène. On pourrait l'expliquer par le fait qu'il existe une immaturité du système immunitaire à cet âge. De plus, elle surviendrait avant le début du schéma vaccinal, qui débute à l'âge de 2 mois en France, et qui comprend la vaccination antipneumococcique. Le pneumocoque est l'un des germes les plus fréquemment retrouvés dans l'OMA avant 3 mois [83], et il est connu comme pourvoyeur de méningite purulente [84].

Concernant les moins de 2 ans (moins de 3 mois exclus), nos résultats sont sujets à controverse. Le fait que l'OMA compliquée dans cette catégorie d'âge semble moins grave pourrait s'expliquer par un plus grand nombre d'hospitalisations pour OMA compliquée non grave. De plus, il s'agit d'une catégorie d'âge plus exposée au risque d'hospitalisation pour des complications non otologiques (déshydratation, convulsions fébriles...).

Cet âge semble être par ailleurs un facteur de risque d'échec du traitement initial et de séquelles auditives sévères. L'hypothèse d'un facteur confondant n'est pas à exclure. En effet, la complication prédominante dans cette catégorie d'âge est la mastoïdite aiguë, et notre étude suggère qu'elle n'est pas un facteur de risque d'implantation cochléaire. On peut suggérer le fait que, lorsqu'une implantation cochléaire est indiquée, l'âge moyen d'implantation cochléaire se situe dans cette catégorie d'âge, qu'il y ait un antécédent d'OMA compliquée ou non. Une étude européenne [85] estimait que, depuis 2010, plus de 30% des implantations cochléaires en Europe étaient réalisées avant l'âge de 2 ans.

Nos résultats suggèrent la nécessité d'un traitement médico-chirurgical initial « agressif » d'emblée concernant les complications intracrâniennes telles que la thrombose veineuse cérébrale et l'empyème cérébral. Elles sont en effet les deux principaux facteurs de risque de réhospitalisation sous 30 jours. Si la prise en charge de l'empyème otogène est médico-chirurgicale [86–88], la prise en charge de la thrombose veineuse cérébrale est encore débattue [89].

A l'inverse, le faible nombre de mastoïdectomies en comparaison au nombre de cas de mastoïdites aiguës, et le fait que la mastoïdite aiguë seule ne soit pas un facteur de risque de séquelle ou de réhospitalisation, suggèrent un recours moindre au traitement chirurgical d'emblée dans ce cas. Une étude parisienne [28] suggérait, en l'absence de recommandations de prise en charge de la mastoïdite aiguë chez l'enfant, de réaliser une paracentèse plus ou moins une ponction rétro-auriculaire en urgence à visée microbiologique puis de poursuivre un traitement antibiotique probabiliste, et de réserver la mastoïdectomie en cas d'échec du traitement médical à 48h.

L'interprétation de nos résultats est limitée par le fait que notre étude a pu sous-estimer le nombre d'actes chirurgicaux, d'admissions en unité de réanimation ou de décès. En effet, 383 patients (6.6%) ont été transférés dans un autre service après leur prise en charge dans la première unité de recours, alors que notre étude a analysé uniquement la première admission.

8 Perspectives

La présence d'un antécédent de maladie hématologique ou endocrinienne était significativement associée au risque de complication grave dans l'OMA. Ces deux regroupements diagnostiques excluaient les antécédents d'anémie, de dénutrition, de carences vitaminiques, d'obésité, de diabète et de déficit immunitaire avéré (Annexe 2). Ces derniers ont fait l'objet d'une analyse spécifique et notre étude n'a pas retrouvé de lien significatif entre chacun de ces diagnostics et la présence d'une complication grave. Ces éléments feront l'objet d'une analyse ultérieure afin d'identifier un potentiel facteur de risque supplémentaire dans l'OMA compliquée grave.

D'un point de vue microbiologique, certains éléments ont été soulevés dans la littérature :

- L'effet de la vaccination antipneumococcique : elle a été introduite en France en 2006 et fait partie des vaccinations recommandées dès l'âge de 2 mois. L'introduction du vaccin heptavalent a permis la diminution de plus de la moitié des OMA liées aux sérotypes présents dans le vaccin et d'environ un tiers des OMA liées au *Streptococcus Pneumoniae* en général. [90] Cependant, son influence sur l'épidémiologie des OMA compliquées est plus sujette à controverses. Après une diminution de la proportion du pneumocoque dans les OMA compliquées dans les années suivant l'introduction du vaccin, certaines études ont montré une recrudescence récente des mastoïdites aiguës liées au pneumocoque [91,92]. Ceci s'expliquerait par l'augmentation des sérotypes non couverts par le vaccin, notamment le sérotype 19A, qui possède un profil de sensibilité diminué aux pénicillines [93].
Le statut vaccinal n'est pas disponible dans la base de données du PMSI et n'a donc pas pu être analysé.
- le rôle de certains germes pathogènes comme *Fusobacterium necrophorum* : germe classiquement décrit dans le syndrome de Lemierre [94], il est également décrit comme un germe pourvoyeur de thrombose du sinus latéral dans l'otite moyenne aiguë compliquée [95,96] du fait des propriétés proagglutinantes de ses protéines de surface [97].

Le modèle de notre étude n'a pas permis d'étayer ces hypothèses du fait de l'absence de données microbiologiques disponibles dans la base de données du PMSI. La tendance à l'augmentation des complications graves dans l'OMA en France pourrait être un argument à l'élaboration d'une étude prospective multicentrique incluant les données bactériologiques et les profils de résistance des germes rencontrés dans l'OMA compliquée.

Enfin, la question du lien entre la consommation d'antibiotiques en France et l'OMA compliquée reste en suspens. L'ensemble des études nationales rapportées dans la littérature couvrait une période différente de celle de notre étude, limitant ainsi une

possible comparaison. Une analyse ultérieure de la répartition géographique de l'OMA compliquée en France permettra d'étayer cette hypothèse, puisque d'importantes disparités régionales dans la consommation d'antibiotiques sont observées en France [68].

Conclusion

L'OMA compliquée reste une pathologie rare en France. L'incidence des complications graves a augmenté dans le temps. L'âge est en lien avec le risque de complication grave. L'âge, ainsi que certaines complications, sont en lien avec le risque de réhospitalisation précoce et de séquelles auditives sévères. Une étude prospective permettrait de déterminer le lien entre les caractéristiques microbiologiques et l'OMA compliquée en France.

Liste des figures

Figure 1. Vue latérale de l'os temporal droit. En beige, la pars squamosa ; en rouge foncé, la pars petrosa ; en rosé, la pars tympanica. D'après [1]	10
Figure 2. vue médiale de la paroi latérale de la caisse du tympan droit, d'après [2]..	11
Figure 3. vue latérale de la paroi médiale de la caisse du tympan droit, d'après [2]..	11
Figure 4. labyrinthe osseux et membraneux, d'après [3]	12
Figure 5. représentation schématique de la fonction auditive, d'après [8]	13
Figure 6. Number of complicated AOM and severe complications from 2008 to 2014	24
Figure 7. Distribution of AOM complications, function of the age	25
Figure 8. risk factors of having a severe complicated AOM.....	26
Figure 9. Risk factors of cochlear implantation during 2 years of follow up	26
Figure 10. Risk factors of readmission within 30 days	27

Références

- [1] Thomassin J-M, Dessi P, Danvin J-B, Forman C. Anatomie de l'oreille moyenne. Wwwem-Premiumcomdatatraitesor20-46928 2008.
- [2] Legent F, Perlemuter L, Vandenbrouck C. Cah. Anat. ORL Oreille. Masson, 1984.
- [3] Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation* 2013;32:437–43. doi:10.3233/NRE-130866.
- [4] Sadé J, Ar A. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 1997;116:499–524. doi:10.1016/S0194-59989770302-4.
- [5] Bluestone CD, Doyle WJ. Anatomy and physiology of eustachian tube and middle ear related to otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:997–1003.
- [6] Lim DJ, Hermansson A, Hellström SO, Hussl B, Alper CM, Iino Y, et al. Recent advances in otitis media. 3. Animal models; anatomy and pathology; pathogenesis; cell biology and genetics. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2005;194:31–41.
- [7] Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *The Laryngoscope* 2002;112:1930–4. doi:10.1097/00005537-200211000-00004.
- [8] human ear | Structure, Function, & Parts. *Encycl Br* n.d. <https://www.britannica.com/science/ear> (accessed March 31, 2019).
- [9] Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Mertsola J, Nântö-Salonen K, Putto-Laurila A, et al. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 1990;86:848–55.
- [10] 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.
- [11] Nokso-Koivisto J, Rätty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjänen R, Pitkäranta A, et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol* 2004;72:241–8. doi:10.1002/jmv.10581.
- [12] Kurono Y, Shimamura K, Shigemi H, Mogi G. Inhibition of bacterial adherence by nasopharyngeal secretions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:455–8. doi:10.1177/000348949110000605.
- [13] Stenfors LE, Räisänen S. Secretory IgA-, IgG- and C3b-coated bacteria in the nasopharynx of otitis-prone and non-otitis-prone children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993;113:191–5.
- [14] Chonmaitree T, Jennings K, Golovko G, Khanipov K, Pimenova M, Patel JA, et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PloS One* 2017;12:e0180630. doi:10.1371/journal.pone.0180630.

- [15] Gehanno P, Panajotopoulos A, Barry B, Nguyen L, Levy D, Bingen E, et al. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:570–3.
- [16] 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.
- [17] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451–65.
- [18] SPILF, SFP, SPIP. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. 2011.
- [19] Pichichero ME, Wright T. The use of tympanocentesis in the diagnosis and management of acute otitis media. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:189–95.
- [20] Venekamp RP, Damoiseaux RAMJ, Schilder AGM. Acute otitis media in children. *BMJ Clin Evid* 2014;2014.
- [21] SFORL. Recommandations de Pratiques Cliniques (RPC) de la Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale : AINS et infections ORL pédiatriques. 2017.
- [22] HAS. Prise en charge médicale de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. 2016.
- [23] SFORL. Recommandations pour la pratique clinique : Utilisation des gouttes et poudres à usage auriculaire. 2001.
- [24] Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *The Laryngoscope* 2003;113:1645–57.
- [25] Tarantino V, D'Agostino R, Taborelli G, Melagrana A, Porcu A, Stura M. Acute mastoiditis: a 10 year retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;66:143–8.
- [26] Pappas DG. Friedrich von Bezold (1842-1908). *Ear Nose Throat J* 1996;75:760–1.
- [27] Harley EH, Sdralis T, Berkowitz RG. Acute mastoiditis in children: a 12-year retrospective study. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 1997;116:26–30. doi:10.1016/S0194-59989770347-4.
- [28] Quesnel S, Nguyen M, Pierrot S, Contencin P, Manach Y, Couloigner V. Acute mastoiditis in children: a retrospective study of 188 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1388–92. doi:10.1016/j.ijporl.2010.09.013.
- [29] White N, McCans KM. Facial paralysis secondary to acute otitis media. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:343–5.
- [30] Kopetzky SJ. The diagnosis and treatment of otogenic meningitis. *Am J Surg* 1938;42:131–41. doi:10.1016/S0002-9610(38)91160-2.
- [31] Kenna MA. Acquired Hearing Loss in Children. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:933–53. doi:10.1016/j.otc.2015.07.011.
- [32] Golz A, Netzer A, Angel-Yeger B, Westerman ST, Gilbert LM, Joachims HZ. Effects of middle ear effusion on the vestibular system in children. *Otolaryngol--*

- Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg 1998;119:695–9. doi:10.1016/S0194-5998(98)70039-7.
- [33] Carlborg BI, Konrádsson KS, Carlborg AH, Farmer JC, Densert O. Pressure transfer between the perilymph and the cerebrospinal fluid compartments in cats. *Am J Otol* 1992;13:41–8.
- [34] Suzuki M, Kitano H, Yazawa Y, Kitajima K. Involvement of round and oval windows in the vestibular response to pressure changes in the middle ear of guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:712–6.
- [35] Gradenigo G. Über die Paralyse des Nervus abducens bei Otitis. *Arch Für Ohrenheilkd* 1907;74:149–87. doi:10.1007/BF01930369.
- [36] Leung AKC, Wong AHC. Acute Otitis Media in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2017;11:32–40. doi:10.2174/1874609810666170712145332.
- [37] Homøe P, Kværner K, Casey JR, Damoiseaux RAMJ, van Dongen TMA, Gunasekera H, et al. Panel 1: Epidemiology and Diagnosis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2017;156:S1–21. doi:10.1177/0194599816643510.
- [38] Gaio E, Marioni G, de Filippis C, Tregnaghi A, Caltran S, Staffieri A. Facial nerve paralysis secondary to acute otitis media in infants and children. *J Paediatr Child Health* 2004;40:483–6. doi:10.1111/j.1440-1754.2004.00436.x.
- [39] Benito MB, Gorricho BP. Acute mastoiditis: increase in the incidence and complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1007–11. doi:10.1016/j.ijporl.2007.02.014.
- [40] Gorphe P, de Barros A, Choussy O, Dehesdin D, Marie JP. Acute mastoiditis in children: 10 years experience in a French tertiary university referral center. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2012;269:455–60. doi:10.1007/s00405-011-1667-y.
- [41] Rapport d'activité 2009 - 2010 du CNR Haemophilus Influenzae. n.d.
- [42] Rapport d'activité 2009 du Centre National de Référence des Pneumocoques. n.d.
- [43] EARS-Net France. Contribution de la France au réseau Européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. 2002.
- [44] Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;50:40–8. doi:10.1086/649537.
- [45] Mortality Statistics 1936 : rate tables and general tables for the united states with supplemental statistics for Hawaii, Puerto Rico, and the virgin islands n.d.:358.
- [46] Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. PENICILLIN AS A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT. *The Lancet* 1940;236:226–8. doi:10.1016/S0140-6736(01)08728-1.
- [47] Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, et al. Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates. *PLoS ONE* 2012;7. doi:10.1371/journal.pone.0036226.

- [48] Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116–26. doi:10.1056/NEJMoa1007174.
- [49] Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364:105–15. doi:10.1056/NEJMoa0912254.
- [50] Rosenfeld RM. What to expect from medical treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:731–7; quiz 738.
- [51] Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K. Acute mastoiditis in children in Sweden 1993-2007--no increase after new guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:1496–501. doi:10.1016/j.ijporl.2011.08.015.
- [52] Recommendations | Otitis media (acute): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91/chapter/Recommendations> (accessed March 24, 2019).
- [53] NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen | NHG n.d. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-otitis-media-acuta-bij-kinderen> (accessed March 24, 2019).
- [54] Kvaerner KJ, Bentsdal Y, Karevold G. Acute mastoiditis in Norway: no evidence for an increase. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1579–83. doi:10.1016/j.ijporl.2007.06.022.
- [55] Lindbaek M. Acute otitis media. Norwegian consensus is that only children with recurrent episodes of otitis media need antibiotics. *BMJ* 2000;320:182; author reply 183.
- [56] Palma S, Fiumana E, Borgonzoni M, Bovo R, Rosignoli M, Martini A. Acute mastoiditis in children: the “Ferrara” experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1663–9. doi:10.1016/j.ijporl.2007.06.018.
- [57] Vassbotn FS, Klausen OG, Lind O, Moller P. Acute mastoiditis in a Norwegian population: a 20 year retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62:237–42.
- [58] Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong ICK. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics* 2009;123:424–30. doi:10.1542/peds.2007-3349.
- [59] Katz A, Leibovitz E, Greenberg D, Raiz S, Greenwald-Maimon M, Leiberman A, et al. Acute mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001). *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:878–82. doi:10.1097/01.inf.0000091292.24683.fc.
- [60] Antonelli PJ, Dhanani N, Giannoni CM, Kubilis PS. Impact of resistant pneumococcus on rates of acute mastoiditis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 1999;121:190–4. doi:10.1016/S0194-5998(99)70170-1.
- [61] King LM, Bartoces M, Hersh AL, Hicks LA, Fleming-Dutra KE. National Incidence of Pediatric Mastoiditis in the United States, 2000-2012: Creating a

Baseline for Public Health Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:e14–6. doi:10.1097/INF.0000000000002049.

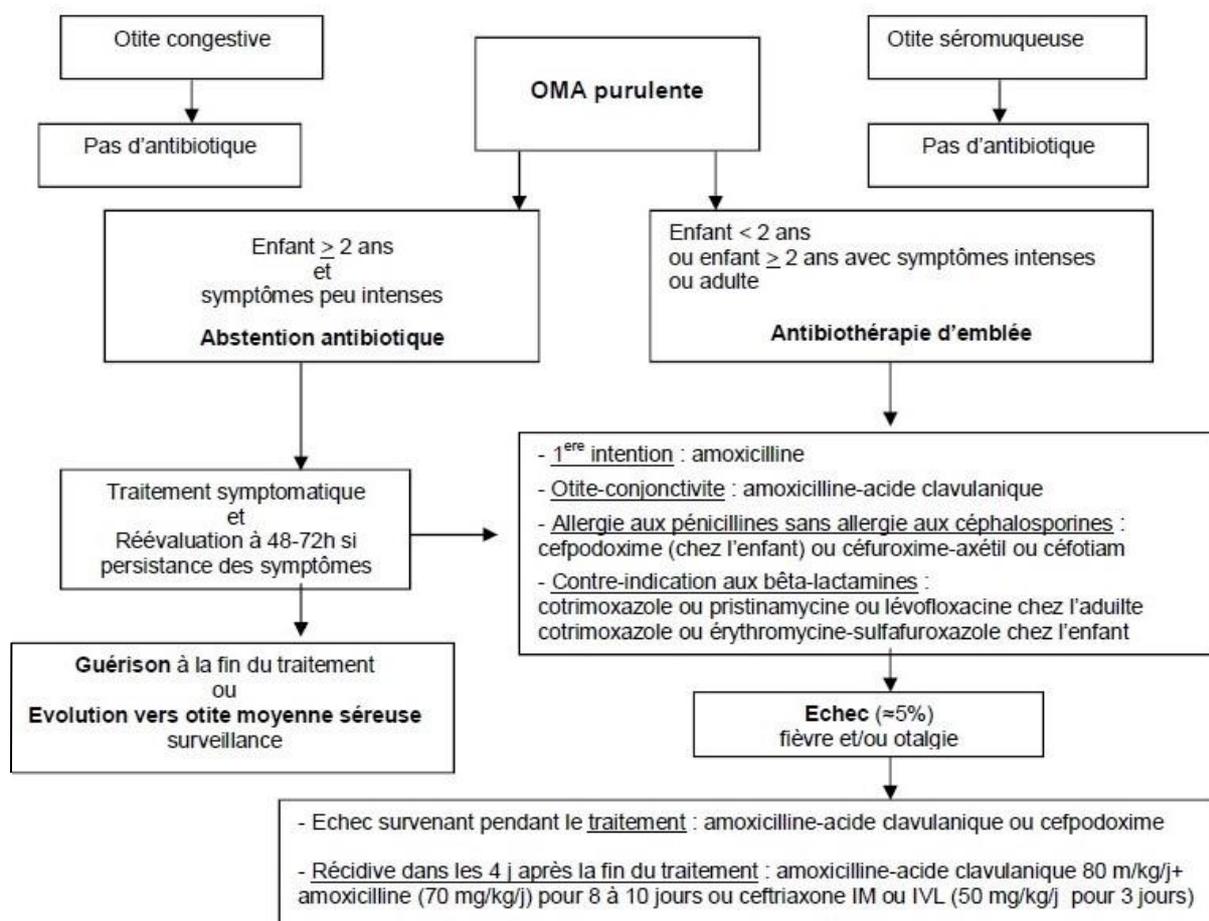
- [62] Groth A, Enoksson F, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K, Hermansson A. Acute mastoiditis in children aged 0-16 years--a national study of 678 cases in Sweden comparing different age groups. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1494–500. doi:10.1016/j.ijporl.2012.07.002.
- [63] Van Zuijlen DA, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:140–4.
- [64] Little P, Watson L, Morgan S, Williamson I. Antibiotic prescribing and admissions with major suppurative complications of respiratory tract infections: a data linkage study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2002;52:187–90, 193.
- [65] Majeed A, Williams S, Jarman B, Aylin P. Prescribing of antibiotics and admissions for respiratory tract infections in England. *BMJ* 2004;329:879. doi:10.1136/bmj.329.7471.879.
- [66] Schilder AGM, Lok W, Rovers MM. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:29–36.
- [67] Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ* 2005;331:328–9. doi:10.1136/bmj.38503.706887.AE1.
- [68] ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. 2017.
- [69] ANSM. La consommations d'antibiotiques en France en 2016. 2017.
- [70] CIM-10 2008. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr> (accessed March 27, 2018).
- [71] CPAM. CCAM Principes généraux 2011. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM-Principes_generaux_mars2011.pdf (accessed March 27, 2018).
- [72] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [73] Évolution et structure de la population en 2008 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2133806?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [74] Évolution et structure de la population en 2009 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044216?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [75] Évolution et structure de la population en 2010 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2044418?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [76] Évolution et structure de la population en 2011 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2132415?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).

- [77] Évolution et structure de la population en 2012 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1911871?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [78] Évolution et structure de la population en 2013 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2106142?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [79] Évolution et structure de la population en 2014 – France métropolitaine | Insee n.d. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2874200?geo=METRO-1> (accessed May 28, 2019).
- [80] Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, livre VII du code de la santé publique. n.d.
- [81] Boss EF, Shah RK. An overview of administrative and national survey databases for use in otolaryngology research. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2013;148:711–6. doi:10.1177/0194599813479555.
- [82] Lavin JM, Rusher T, Shah RK. Complications of Pediatric Otitis Media. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2016;154:366–70. doi:10.1177/0194599815611860.
- [83] Sommerfleck P, González Macchi ME, Pellegrini S, Bernáldez P, Reijtman V, Hernández C, et al. Acute otitis media in infants younger than three months not vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:976–80. doi:10.1016/j.ijporl.2013.03.024.
- [84] Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:557–91. doi:10.1128/CMR.00008-11.
- [85] Bruijnzeel H, Bezdjian A, Lesinski-Schiedat A, Illg A, Tzifa K, Monteiro L, et al. Evaluation of pediatric cochlear implant care throughout Europe: Is European pediatric cochlear implant care performed according to guidelines? *Cochlear Implants Int* 2017;18:287–96. doi:10.1080/14670100.2017.1375238.
- [86] Widdrington JD, Bond H, Schwab U, Price DA, Schmid ML, McCarron B, et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. *Infection* 2018;46:785–92. doi:10.1007/s15010-018-1182-9.
- [87] Greenlee JE. Subdural Empyema. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:13–22.
- [88] Bonfield CM, Sharma J, Dobson S. Pediatric intracranial abscesses. *J Infect* 2015;71 Suppl 1:S42-46. doi:10.1016/j.jinf.2015.04.012.
- [89] Wong BYW, Hickman S, Richards M, Jassar P, Wilson T. Management of paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg* 2015;40:704–14. doi:10.1111/coa.12504.
- [90] 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. doi:10.1056/NEJM200102083440602.

- [91] Thorne MC, Chewaproug L, Elden LM. Suppurative complications of acute otitis media: changes in frequency over time. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:638–41. doi:10.1001/archoto.2009.75.
- [92] Choi SS, Lander L. Pediatric acute mastoiditis in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *The Laryngoscope* 2011;121:1072–80. doi:10.1002/lary.21727.
- [93] Ruck RC, Eberly MD. Development of pneumococcal mastoiditis due to multidrug-resistant serotype 19A despite three doses of 13-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1849–51. doi:10.1016/j.ijporl.2012.08.018.
- [94] Kuppalli K, Livorsi D, Talati NJ, Osborn M. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis* 2012;12:808–15. doi:10.1016/S1473-3099(12)70089-0.
- [95] Goldhagen J, Alford BA, Prewitt LH, Thompson L, Hostetter MK. Suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein: report of three cases and review of the pediatric literature. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:410–4.
- [96] Brook I. Infections caused by beta-lactamase-producing *Fusobacterium* spp. in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:532–3.
- [97] Kumar A, Peterson G, Nagaraja TG, Narayanan S. Outer membrane proteins of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *necrophorum* and subsp. *funduliforme*. *J Basic Microbiol* 2014;54:812–7. doi:10.1002/jobm.201200748.

Annexe 1

Arbre décisionnel concernant la prise en charge de l'OMA en France, et tableau récapitulatif des antibiotiques ayant l'AMM dans l'OMA purulente.



AMM : POSOLOGIES ET DUREES DE TRAITEMENT DES ANTIBIOTIQUES UTILISABLES DANS LES OMA PURULENTES

Antibiotiques	Posologies (posologies quotidiennes établies pour un adulte/enfant à la fonction rénale normale)	Durée de traitement	
β-LACTAMINES			
Pénicilline :	Amoxicilline	- Enfant : En première intention : 80 à 90 mg/kg/j en 2 à 3 prises En cas d'échec : 150 mg/kg/j en 3 prises	8-10 jours avant 2 ans 5 jours à partir de 2 ans
		- Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prises	5 jours
	Amoxicilline-acide clavulanique	- Enfant : 80 mg/kg/j (dose exprimée en amoxicilline) en 3 prises - Adulte : 2 ou 3 g/j en 2 ou 3 prise	8-10 jours avant 2 ans 5 jours
Céphalosporines :			
	C2G : Céfuroxime-axétil	- Adulte : 500 mg/j en 2 prises	5 jours
	C3G : Céfotiam	- Adulte : 400 mg/j en 2 prises à 12 heures d'intervalle	5 jours
	Cefpodoxime	- Enfant : 8 mg/kg/j en 2 prises - Adulte : 400 mg/j en 2 prises en 12 heures d'intervalle	5 jours à partir de 2 ans 5 jours
Autres			
Erythromycine-sulfafurazole	- Enfant : 50 mg/kg/j d'érythromycine et 150 mg/kg/j de sulfafurazole	10 jours	
Cotrimoxazole	- Enfant : sulfaméthoxazole 30 mg/kg/j / triméthoprime 6 mg/kg/j en 2 prises	8-10 jours avant 2 ans	
	- Adulte : sulfaméthoxazole 800 mg / triméthoprime 160 mg en 2 prises	5 jours à partir de 2 ans	
Pristinamycine	- Adulte : 2 g/j en 2 prises	5 jours	
Lévofloxacine	- Adulte : 500 mg/j en une prise	5 jours	

Annexe 2

Extrait de la catégorisation des diagnostics et actes thérapeutiques dans notre étude.

Code de l'acte	Libellé	Catégorie
LAF014	Mastoïdectomie/ antromastoïdectomie totale	mastoïdectomie
ABJA008	Évacuation d'un empyème intracrânien extracérébral, par craniotomie	drainage_empyeme
AAJA001	Évacuation de collection intracérébrale, par craniotomie	drainage_empyeme
CDLA004	Pose d'un implant auditif à électrodes extracochléaires	Implant
CDLA003	Pose d'un implant auditif à électrodes intracochléaires	Implant
ADPA008	Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien	decompression_facial
ADPA011	Décompression du nerf facial, par abord suprapétreux	decompression_facial
ADPA021	Décompression du nerf facial, par abord transmastoiïdien et par abord suprapétreux	decompression_facial

Code diagnostique	Libellé	Catégorie
D50-D69, D62-D64,	Anémies	anemie
D60	Aplasie médullaire acquise pure	Deficit_immunitaire
D61	Autres aplasies médullaires	Deficit_immunitaire
D65-D77	Autres anomalies hématologiques	Hemato_autre
D80	Déficit immunitaire par défaut de production d'anticorps	deficit_immunitaire
D81	Déficit immunitaire combiné	deficit_immunitaire
D82	Déficit immunitaire associé à d'autres anomalies majeures	deficit_immunitaire
D83	Déficit immunitaire commun variable	deficit_immunitaire

D84	Autres déficits immunitaires	deficit_immunitaire
D89	Autres anomalies du système immunitaire, non classées ailleurs	deficit_immunitaire
E00-E07	Pathologies thyroïdiennes	endoc_autre
E10-E16	Diabète	diabete
E20-E21	Pathologies parathyroïdiennes	endoc_autre
E22-E27	Pathologies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	endoc_autre
E28-E30	Anomalies des gonades ou de la puberté	endoc_autre
E31	Dysfonctionnement pluriglandulaire	endoc_autre
E32	Maladies du thymus	endoc_autre
E34-E35	Autres troubles endocriniens	endoc_autre
E40-E64	Dénutrition, malnutrition ou carence	denutrition
E65-E68	Obésité et excès d'apport	obesite
E70-E83	Autres anomalies du métabolisme	endoc_autre
E84	Mucoviscidose	deficit_immunitaire
E85	Amylose	endoc_autre
E86	Hypovolémie	endoc_autre
E87	Autres anomalies Hydro-électrolytiques	endoc_autre
E88-E90	Autres anomalies métaboliques ou endocriniennes	endoc_autre

AUTEUR : Nom : BEST

Prénom : Martin

Date de Soutenance : 27 juin 2019

Titre de la Thèse : L'otite moyenne aiguë compliquée chez l'enfant : facteurs de risque de sévérité et d'évolution défavorable. Réutilisation de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Santé Publique

DES + spécialité : ORL et Chirurgie Cervico-faciale

Mots-clés : acute otitis media, mastoïditis, cochlear implantation, children, PMSI.

Résumé : Objectives : to describe hospital admissions in relation with acute otitis media (AOM) complications, to identify the evolution of complicated AOM, and to identify risk factors of severity or pejorative evolution. Material: population-based, retrospective cohort study using data extracted from the PMSI database, for hospital discharges of all patients admitted for a complicated AOM in France from January 1, 2008 to December 31, 2014 and aged <15 years. Results: 5787 patients with complicated AOM were identified including 1683 (29.1%) severe complicated AOM. The incidence of complicated AOM ranged from 1.23 to 1.43 per 100,000 inhabitants. No trend could be identified regarding the total number of complicated AOM. The number of severe complicated AOM significantly increased over time (from 161 stays in 2008 to 258 stays in 2014; $p=0$). Age <3 months (OR=2.99 [2.04; 4.38]); was identified as risk factors of having a severe complicated AOM. Meningitis (HR=5.02 [2.38; 10.6]), labyrinthitis (HR=4.51 [1.62; 12.5]), and an age ranging from 3 months to 2 years (HR=2.44 [1.21; 4.89]) were identified as risk factors of cochlear implantation. Intracranial venous thrombosis (OR=3.78 [2.6; 5.49]), empyema (OR=3.94 [2.73; 5.7]), meningitis (OR=1.34 [1.06; 1.69]), children aged less than 3 months (OR=1.83 [1.05; 3.16]), and 3 months - 2 years (OR=1.82 [1.48; 2.22]) were identified as risk factors of readmission within 30 days. Conclusion: Complicated AOM remains a rare disease in France, and the incidence of severe complications has increased over time. Age seems to be related to the risk of severe complications. Age, as well as some complications, are related to the risk of early readmission and severe hearing loss.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Directeur : Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX