

# Cefixime versus amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des otites moyennes aiguës chez l'enfant : évaluation de l'efficacité et de la tolérance cliniques\*

P. BÉGUÉ<sup>(1)</sup>, J. BOULESTEIX<sup>(2)</sup>, C. DUBREUIL<sup>(3)</sup>, F. MÉGRAUD<sup>(4)</sup>, H. DABERNAT<sup>(5)</sup>,  
P. GESLIN<sup>(6)</sup>, F. DE LA ROCQUE<sup>(6)</sup>, A. SCHEIMBERG<sup>(7)</sup>, A. TRINH<sup>(7)</sup>  
et le groupe de travail

**RESUME** Cette étude multicentrique a comparé en ouvert et après randomisation l'efficacité et la tolérance cliniques du céfixime (C), suspension orale administrée à la posologie de 8 mg/kg/j en deux prises, à celles de l'association amoxicilline-acide clavulanique (AC), suspension orale administrée à 80 mg/kg/j, chez des enfants âgés de 6 à 36 mois souffrant d'otite moyenne aiguë (OMA) avec épanchement définie par les critères adaptés de Paradise. La durée moyenne du traitement a été de 10 jours. En intention de traiter, parmi les 510 enfants inclus, 501 enfants d'âge moyen de 17, 6 mois ont été analysés pour l'efficacité clinique en fin de traitement ( $J13 \pm 2$ ) (C = 254; AC = 247), 402 ont été analysés à distance ( $J35 \pm 5$ ) et 503 ont été analysés pour la tolérance. Un prélèvement nasopharyngé (NP) effectué à l'inclusion a permis de vérifier que la population recrutée était représentative de celle nationale, atteinte d'OMA et étudiée à la même période, en terme de portage NP de bactéries pathogènes et de souches résistantes. En fin de traitement, le pourcentage de succès cliniques a été de 87, 8 % (223/254) dans le groupe C et de 87 % (215/247) dans le groupe AC (résultats équivalents). A distance, il y a eu 31 rechutes ou réinfections sur 197 (15,7 %) dans le groupe C et 32/205 (15,6 %) dans le groupe AC (résultats équivalents). Un effet indésirable a été noté chez 18/254 patients du groupe C et chez 34/247 patients du groupe AC ( $p = 0,016$ ). Les arrêts prématurés pour effet indésirable ont été significativement plus fréquents dans le groupe AC (4,4 %) que dans le groupe C (1,2 %) ( $p = 0,027$ ). L'efficacité du céfixime a été équivalente à celle de l'amoxicilline-acide clavulanique administrée à la plus forte posologie recommandée dans les otites moyennes aiguës du jeune enfant. Le céfixime a été mieux toléré.

**Mots-clés :** Otite - Enfant - Portage nasopharyngé - Amoxicilline-acide clavulanique - Céfixime.

L'otite moyenne aiguë (OMA) est l'infection la plus fréquemment diagnostiquée et traitée par antibiotiques chez l'enfant de moins de 5 ans (1). Les résultats des études épidémiologiques, microbiologiques, diagnostiques et thérapeutiques menées régulièrement dans l'OMA ont conduit à une modification périodique des recommandations de la prise en charge de cette pathologie (1).

En France, l'épidémiologie bactérienne des OMA chez l'enfant a été marquée en 1991 par l'émergence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G et par une prévalence importante de souches de *H. influenzae* productrices de bêta-lactamase ( $\beta$ l $\oplus$ ) (2). Cette constatation a conduit à une remise en question du traitement probabiliste dans cette pathologie (2). En 1993, l'incidence de pneumo-

\* Reçu le 15.11.95. Acceptation définitive le 3.1.96.

(1) Service de Consultation et des Urgences pédiatriques, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, 8 à 28 avenue du Docteur A. Netter - F-75571 Paris Cedex 12.

(2) Service de Pédiatrie II, CHRU de Limoges, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King - F-87042 Limoges.

(3) Service ORL, CHU de Lyon Sud - F-69495 Pierre Bénite Lyon Cedex.

(4) Laboratoire de Bactériologie, Enfants, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin Tripode, Place Amélie Raba-Léon - F-33076 Bordeaux Cedex.

(5) Laboratoire Central de Microbiologie, CHU, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - F-31059 Toulouse Cedex.

(6) Laboratoire Central de Microbiologie, CHI de Créteil, 40 avenue de Verdun - F-94010 Créteil Cedex.

(7) Bellon, 159 avenue Achille Péretti - F-92201 Neuilly sur Seine.

coque de sensibilité diminuée à la pénicilline et de *H. influenzae* Bl $\oplus$  a été respectivement de 37,5 % et de 39,3 % dans les prélèvements nasopharyngés et de 50 % et 35,4 % dans les prélèvements du pus d'otite (3). Dans ce contexte, il paraît nécessaire de réévaluer l'efficacité clinique des antibiotiques indiqués dans l'OMA avec des études méthodologiquement bien conçues (2).

Nous avons entrepris une étude multicentrique, randomisée, comparant en ouvert l'efficacité clinique et la tolérance du céfixime, céphalosporine orale de 3<sup>ème</sup> génération, à celles de l'association amoxicilline-acide clavulanique avec une posologie doublée en amoxicilline (2) dans le traitement des OMA recrutées par les pédiatres et les oto-rhino-laryngologistes (ORL) de ville. Une étude de la flore nasopharyngée a été menée en parallèle à l'étude clinique. Bien que non prédictive de la bactérie responsable de l'OMA chez un patient donné (4), l'analyse de cette flore permet de connaître le profil de résistance des espèces bactériennes potentiellement responsables de l'OMA chez les patients recrutés dans l'étude (5).

Seule la description des données bactériologiques obtenues à l'inclusion sera présentée ici. Les résultats de leur évolution sous antibiothérapie feront partie d'une publication ultérieure.

## PATIENTS ET METHODES

L'étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique (CCP-PRB) d'Ile-de-France, Paris, Saint-Antoine le 7 septembre 1993. D'octobre 93 à juin 94, 150 investigateurs (2/3 pédiatres, 1/3 ORL) répartis en 10 régions en France ont inclus des patients âgés de 6 à 36 mois, présentant des signes et symptômes d'une OMA en concordance avec les critères adaptés de Paradise (6) définis par :

- soit la présence d'une otorrhée mucopurulente datant de moins de 24 heures,
- soit une association de l'un des signes suivants à l'opacité tympanique : congestion marquée du tympan, bombement marqué, congestion et bombement modérés, otalgie.

Le consentement éclairé signé des parents ou du représentant légal a été obtenu. Ne pouvaient être inclus les enfants présentant notamment l'un des critères suivants : une antibiothérapie dans les 8 jours précédant l'inclusion, l'existence d'une perforation tympanique chronique avec ou sans otorrhée ou d'un drainage transtympanique, la présence d'une infection dont la gravité ou la nature des symptômes ne permettait pas la voie orale et/ou nécessitait une hospitalisation ou un traitement par voie parentérale.

L'attribution du traitement a été faite après randomisation télématique centralisée. Les patients recevaient :

- soit du céfixime (C), poudre pour suspension buvable à la posologie de 8 mg/kg/j administrée en 2 prises journalières durant 10 jours,
- soit de l'amoxicilline-acide clavulanique (AC), poudre pour suspension buvable dosée à 100 mg/ml d'amoxicilline et 12,5 mg/ml d'acide clavulanique à la posologie de 80 mg/kg/j administrée en 3 prises journalières durant 10 jours.

Trois visites obligatoires étaient prévues dans le cadre du protocole : visite d'inclusion (J1), visite de fin de traitement (J13  $\pm$  2), visite à distance (J35  $\pm$  7). Un prélèvement nasopharyngé par écouvillonnage nasal a été réalisé à chacune des visites et en cas d'échec avant le changement d'antibiotique. Chaque prélèvement était acheminé dans les 24 heures et dans un milieu de transport adéquat (TGV) au laboratoire de microbiologie préalablement désigné pour chaque région.

Les bactéries potentiellement pathogènes comme le pneumocoque, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, le staphylocoque et le streptocoque du groupe A ont fait l'objet d'une numération semi-quantitative et d'un antibiogramme par méthode des disques après mise en culture sur milieux spécifiques. Une recherche de production de bêta-lactamase a été effectuée pour *H. influenzae* et pour *M. catarrhalis*. L'identification des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline a été réalisée par mesure du diamètre d'inhibition autour d'un disque chargé à 1  $\mu$ g d'oxacilline. Les valeurs limites du diamètre d'inhibition (> 19 mm -  $\leq$  19 mm) et leur corrélation avec les concentrations critiques inférieure et supérieure (2 mg/l) ont été celles du National Committee for Clinical Laboratory Standards (7). Les souches de pneumocoque isolées étaient envoyées au Centre National de Référence des pneumocoques pour détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline G.

Le critère principal d'évaluation a été le taux d'échecs en fin de traitement dans chacun des deux groupes. L'échec était défini par une persistance ou une aggravation des symptômes et des signes otoscopiques et/ou par une modification du traitement de l'étude : prolongation ou changement de l'antibiothérapie ou paracentèse. La guérison était définie par une disparition des signes généraux et fonctionnels avec normalisation de l'aspect du tympan des deux côtés. L'amélioration regroupait les observations ne répondant pas à la définition de guérison ou d'échec. Guérison et amélioration ont été regroupées en succès cliniques. Les critères secondaires ont été l'évolution clinique à distance et la tolérance du traitement pendant l'essai. A distance, les investigateurs ont eu à statuer sur le maintien du succès clinique observé en fin de traitement ou sur une récurrence ou rechute définie par une réapparition de signes ou symptômes d'OMA après une constatation de guérison ou d'amélioration. La conformité aux critères adaptés de Paradise n'était pas exigée pour établir le diagnostic de récurrence.

Deux types d'analyse statistique ont été réalisés sur le critère principal d'évaluation : analyse en intention de traiter (analyse principale) et analyse en protocole observé. La première analyse portait sur tous les patients randomisés présentant une OMA telle que définie par les critères adaptés de Paradise, ayant reçu au moins une prise médicamenteuse et ayant au moins un élément d'évaluation du critère principal (exclusion des perdus de vue). La deuxième analyse prenait en compte tous les patients analysables en intention de traiter, ayant respecté le calendrier des visites, n'ayant pas eu de

paracentèse à l'inclusion ou dans les 72 premières heures sauf en cas d'échec, ayant une observance supérieure ou égale à 70 % en cas de guérison, à 80 % dans les autres cas sauf s'il y a eu échec. Les patients jugés améliorés ou guéris en fin de traitement et n'ayant pas eu d'antibiotique pour une infection intercurrente autre qu'une OMA ont été pris en compte dans l'analyse comparative en intention de traiter à distance. Les patients ayant reçu au moins une prise de l'un ou l'autre antibiotique et possédant au moins une donnée sur la tolérance étaient analysés pour ce critère. Tout événement intercurrent grave, notamment une hospitalisation survenue dans la durée de l'essai, était signalé.

La comparaison d'efficacité entre les deux groupes de traitement faisait appel au test d'équivalence selon la procédure "two one sided tests" (8, 9) au seuil de 5 % basé sur le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % centré sur la différence observée entre les deux groupes. Le nombre total de sujets nécessaires a été de 440 selon les hypothèses suivantes : taux attendu de succès cliniques en fin de traitement = 90 %, différence maximale tolérée entre les deux traitements = 10 %, différence réelle supposée  $\leq 3$  %. Les autres comparaisons intergroupes ont été réalisées au moyen des tests classiques de Student pour les variables quantitatives, de  $\chi^2$  ou de Fischer pour les variables qualitatives selon une procédure bilatérale.

## RESULTATS

Parmi les 510 patients inclus dans l'étude, 256 ont reçu du céfixime (C) et 254 de l'amoxicilline-acide clavulanique (AC). La répartition de la population prise en compte dans les différentes analyses figure dans le tableau I. L'analyse en intention de traiter sur le critère principal a pris en compte 501 patients (98 %). Parmi les 9 patients exclus de cette analyse, 8 ont été perdus de vue et chez lesquels, aucun élément d'évaluation du critère principal n'a été obtenu, un patient était inclus à tort car n'ayant aucun critère de Paradise. Parmi les 8 patients perdus de vue, 2 ont pu être analysés pour la tolérance. Les deux groupes étaient homogènes sur les données concernant l'anamnèse, les antécédents notamment otitiques et le tableau clinique (tableau II). La moitié des enfants étaient âgés de 6 à 18 mois et un enfant sur trois était gardé en crèche ou à l'école. Deux cent vingt sept enfants (45,5 %) avaient une température rectale  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  parmi lesquels, 121 avaient plus de  $38,9^\circ\text{C}$ . Trois cent soixante deux enfants (86,2 %) se plaignaient d'une otalgie dont l'intensité a été jugée sévère chez 109 d'entre eux. Une paracentèse a été effectuée à l'inclusion chez 20 patients (4 %), 10 dans chaque groupe.

Un prélèvement nasopharyngé a été fait chez 507 patients. Il s'est avéré négatif chez 84 patients (16,6 %), positif à 1 ou 2 bactéries chez 345 patients (68 %) et positif à plus de 2 bactéries chez 78 patients (15,4 %). Le décompte de chacune des espèces bactériennes a été effectué en fonction de sa présence ou non dans le nasopharynx et indépendamment de la coexistence avec une autre espèce. La répartition des souches est résumée dans le tableau III. Pour le pneumocoque, le

pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline a été de 38 % après détermination de la CMI de la pénicilline (10). La durée moyenne de traitement a été de 10,2 jours  $\pm 1,3$  dans le groupe C et de 10,1 jours  $\pm 1,5$  dans le groupe AC.

L'analyse en intention de traiter en fin de traitement a pris en compte 254 patients du groupe C et 247 patients du groupe AC. Le pourcentage de succès cliniques a été de 87,8 % (223/254) sous céfixime et de 87 % (215/247) sous amoxicilline-acide clavulanique (figure 1). Le nombre de patients jugés guéris a été de 133 dans le groupe C et de 127 dans le groupe AC. La répartition de la réponse clinique en fonction des régions est résumée dans le tableau IV. L'analyse en protocole observé a montré un taux de succès cliniques égal à 88,5 % (207/234) pour le groupe C et 87,1 % (189/217) pour le groupe AC. La comparaison des taux d'échecs pour ces deux analyses a montré une équivalence entre les deux groupes de traitement ( $p = 0,001$ , intervalle de confiance 95 % = [- 6,56; 5,06] et  $p = 0,003$ , intervalle de confiance 95 % = [- 7,41; 4,69] respectivement).

Un ajustement de l'efficacité clinique en fin de traitement a été effectué sur l'âge inférieur ou égal à 18 mois, la fréquentation d'une collectivité (crèche ou école), la température supérieure ou égale à  $39^\circ\text{C}$ , l'utilisation d'amoxicilline  $\pm$  acide clavulanique dans les trois mois précédant l'épisode traité, ces facteurs ayant été reconnus récemment comme à risque d'une étiologie pneumococcique ou à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline de l'OMA (11). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement. Un ajustement a été également effectué sur la nature et le caractère résistant de la bactérie isolée du nasopharynx à l'inclusion (analyse restreinte aux espèces *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis*). Aucune différence significative n'a été observée dans la réponse clinique entre les deux traitements.

Parmi les 121 patients présentant une température  $\geq 39^\circ\text{C}$ , le taux d'échecs cliniques avec C et AC était de 8 % (5/62) et de 8,4 % (5/59) respectivement contre 13,5 % (26/192) et

**TABLEAU I : Répartition de la population dans différentes analyses**

	C	AC	Total
Patients randomisés	256	254	510
Analyse en fin de traitement			
• Intention de traiter	254	247	501 (98 %)
• Protocole observé	234	217	451 (88 %)
Analyse à distance	197	205	402 (79 %)
Analyse pour la tolérance	254	249	503 (99 %)

C : Céfixime; AC : Amoxicilline-acide clavulanique.

**TABLEAU II : Données démographiques et anamnèse des patients pris en compte dans l'analyse principale**

	C (254)		AC (247)	
	n	(%)	n	(%)
Age - mois (moyenne $\pm$ sd)	17,4 ( $\pm$ 8,2)		17,8 ( $\pm$ 9,1)	
– $\leq$ 18 mois	146	(57,5)	140	(56,7)
– $>$ 18 mois	108	(42,5)	107	(43,3)
Sexe (mâle)	143	(56,3)	130	(52,6)
Poids - kg (moyenne $\pm$ sd)	10,7 ( $\pm$ 2,1)		10,8 ( $\pm$ 2,3)	
• Garde en collectivité (crèche, école, garderie)	79	(31)	82	(33)
• Garde à domicile	175	(69)	165	(67)
Antécédents d'otite séreuse	85	(34)	92	(37)
Antécédents d'OMA dans l'année	168	(66,4)	162	(65,5)
– nombre d'épisodes (moyenne $\pm$ sd)	2 ( $\pm$ 0,8)		2,1 ( $\pm$ 0,9)	
Prise d'amoxicilline + acide clavulanique dans les 3 mois mois précédant l'inclusion	95	(37,4)	97	(39,3)
• Température $<$ 39°C	192	(75,6)	187	(76)
• Température $\geq$ 39°C	62	(24,4)	59	(24)
• Otalgie modérée	125	(59,5)	128	(61)
• Otalgie sévère	53	(25,2)	56	(26,7)
Otorrhée spontanée ( $<$ 24 heures)	31	(12,2)	34	(13,8)
Paracentèse	10	(3,9)	10	(4)

C : Céfixime; AC : Amoxicilline-acide clavulanique.

**TABLEAU III : Analyse de la flore nasopharyngée à l'inclusion**

	C (253)		AC (254)		Total (507)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>S. pneumoniae</i>	137	(54,2)	124	(48,8)	261	(51,5)
PSAP	54	(40,9)	47	(38,5)	101	(39,8)
<i>H. influenzae</i>	114	(45,1)	114	(44,9)	228	(45)
$\beta$ -lactamase $\oplus$	42	(36,8)	31	(27,4)	73	(32,1)
<i>M. catarrhalis</i>	81	(32,1)	72	(28,3)	153	(30,2)
$\beta$ -lactamase $\oplus$	75	(94,9)	69	(95,8)	144	(95,3)
Staphylocoque	7	(2,8)	12	(4,7)	19	(3,7)
<i>S. pyogenes</i>	2	(0,8)	4	(1,6)	6	(1,2)
Culture négative	40	(15,8)	44	(17,3)	84	(16,6)

PSAP = Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G; C : Céfixime; AC : Amoxicilline-acide clavulanique.

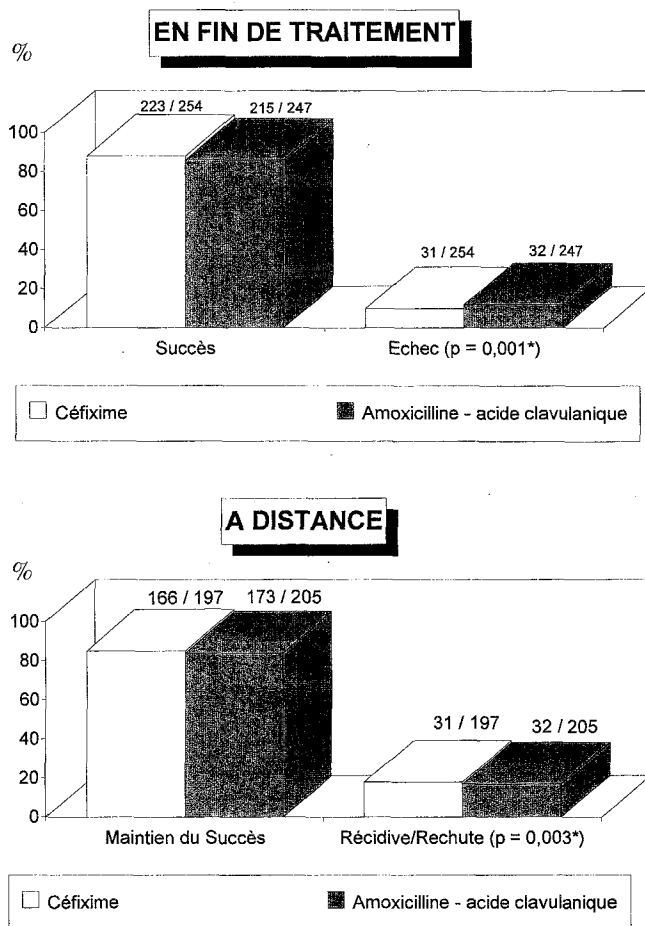
14,4 % (27/187) lorsque la température était inférieure à 39°C. La différence des taux d'échecs, les deux groupes confondus, en fonction de la température n'était pas significative ( $p = 0,1$ ). Dans le groupe des 286 jeunes enfants (âge  $\leq 18$  mois), le pourcentage d'échecs sous C et AC était respectivement de 14,3 % (21/146) et 15,7 % (22/140) contre 9,2 % (10/108) et 9,3 % (10/107) lorsque l'enfant était plus âgé. La différence des taux d'échecs, les deux groupes confondus, en fonction de l'âge était proche de la significativité ( $p = 0,055$ ). L'examen des échecs et celui des événements intercurrents graves survenus au cours de l'étude ont permis de constater qu'aucune complication sérieuse de type mastoïdite, méningite ou bactériémie secondaire à un échec n'était survenue dans chacun des deux groupes de traitement. Parmi les échecs, 6/31 ont bénéficié d'une paracentèse secondaire dans le groupe C contre 4/32 dans le groupe AC.

A distance, parmi les 438 patients évalués en succès cliniques en fin de traitement, 36 (8,2 %) ont été exclus de l'analyse, parmi lesquels 11 ont été perdus de vue, 25 ont présenté une infection autre qu'une OMA pour laquelle 17 ont reçu une nouvelle antibiothérapie. Le pourcentage de rechute ou de réinfection a été de 15,7 % (31/197) pour C et de 15,6 % (32/205) pour AC (figure 1). Parmi les patients améliorés en fin de traitement et évaluables à distance, 19 % ont refait une infection otitique dans le groupe C (15/79) contre 19,3 % dans le groupe AC (16/83). La comparaison des taux de rechute ou de réinfection a mis en évidence une équivalence entre les deux groupes de traitement ( $p = 0,003$ , intervalle de confiance 95 % = [- 6,98; 7,24]).

Le traitement a été jugé par l'investigateur comme bien toléré en fin de traitement pour 242/254 patients du groupe C (95,3 %) et pour 219/249 patients du groupe AC (88,3 %). La différence était significative ( $p = 0,004$ ). Cinquante deux événements intercurrents survenus pendant la durée du traitement et potentiellement reliés à chacun des antibiotiques étudiés ont été observés : 18/254 sous céfixime (7,1 %) et 34/249 sous amoxicilline-acide clavulanique (13,7 %) (tableau V). La différence était significative ( $p = 0,016$ ). Les manifestations ont été d'intensité faible ou modérée et d'ordre digestif (vomissements, diarrhées, selles molles) et cutané (éruption, urticaire, eczéma, dermite). Ces événements ont conduit à un arrêt prématuré du traitement chez 3/254 patients du groupe C (1,2 %) et chez 11/249 patients du groupe AC (4,4 %). La différence était significative ( $p = 0,027$ ) (tableau V).

## DISCUSSION

Le bénéfice d'un traitement par antibiotique dans l'OMA a été bien établi (2, 12). Cependant, il est admis qu'environ deux tiers des otites ont une évolution spontanée vers la guérison en dehors de toute thérapeutique (13, 14). Sachant qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de critères fiables permettant de distinguer les otites qui nécessitent un traitement de celles qui guérissent spontanément, les études cliniques comparant l'efficacité de différents antibiotiques dans ce domaine



\*Si  $p \leq 0,05$ , il y a équivalence entre les 2 traitements.

**Fig. 1 : Analyse de l'efficacité clinique (intention de traiter)**

doivent comporter un nombre important de patients évaluables avec des critères d'inclusion précis (13, 14, 15).

Notre étude se distingue par l'effectif important de patients évaluables en efficacité clinique en fin de traitement et à distance ainsi que par le nombre de prélèvements nasopharyngés obtenus à l'inclusion. Il s'agit en effet de l'une des plus larges séries comparant deux antibiotiques dans l'OMA et utilisant comme comparateur l'association amoxicilline-acide clavulanique administrée avec une posologie doublée en amoxicilline telle que recommandée par la Conférence de Consensus sur les Infections Respiratoires (2). Les critères précis d'inclusion (critères adaptés de Paradise) ainsi que le choix de la tranche d'âge limitée à 6 et 36 mois ont pour objectif de s'intéresser aux patients pour lesquels une antibiothérapie s'avère nécessaire et chez lesquels le risque d'une OMA à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline est important (11). L'analyse des données concernant le mode

**TABEAU IV : Répartition régionale de la réponse clinique et du portage nasopharyngé de Hi B1 ⊕ et PSAP**

Régions	Ratio				Ratio succès/inclus			
	Hi B1 ⊕		PSAP		AC		C	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Nantes	11	(2/18)	22	(5/23)	96,3	(26/27)	88	(22/25)
Bordeaux	64	(9/14)	47	(8/17)	93	(13/14)	100	(13/13)
Metz	36	(5/14)	31	(5/16)	79	(15/19)	82	(18/22)
Lille	17	(1/6)	0	(0/2)	33	(1/3)	100	(1/1)
Rouen	39	(7/18)	56	(10/18)	81, 2	(13/16)	94	(17/18)
Paris	41	(7/17)	50	(10/20)	83	(10/12)	93,7	(15/16)
Aix	31	(9/29)	33	(12/36)	86	(23/29)	90	(28/31)
Lyon	22	(14/63)	48	(37/77)	89,5	(77/86)	88	(73/83)
Toulouse	29	(7/24)	29	(9/31)	88	(22/25)	75	(21/28)
Limoges	50	(12/24)	36	(5/14)	93,7	(15/16)	88	(15/17)
Total	32	(73/227)	39,8	(101/254)	87	(215/247)	87,8	(283/254)

Hi B1 ⊕ : *Haemophilus influenzae* producteur de β-lactamase; PSAP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G; C : Céfixime; AC : Amoxicilline-acide clavulanique.

**TABEAU V : Analyse de la tolérance**

	C (254)		AC (249)		Test
	n	%	n	%	
Événements intercurrents en relation avec le traitement*	18	7,1	34	13,7	p = 0,016
Événements intercurrents motivant un arrêt prématuré de traitement	3	1,2	11	4,4	p = 0,027

\* jugée par l'investigateur comme possible, probable ou douteuse.  
C : Céfixime; AC : Amoxicilline-acide clavulanique.

de garde, la fièvre, la présence d'une otalgie ou d'une otorrhée purulente datant de moins de 24 heures (tableau II) montre que la population recrutée dans notre étude est représentative de celle traitée pour OMA en pratique courante par des pédiatres (16, 17).

Un autre point d'intérêt de cette étude concerne l'analyse en parallèle de la flore bactérienne nasopharyngée des patients. De nombreuses études ont démontré l'absence de valeur prédictive positive de ce type de prélèvement dans l'identification, pour un cas donné, d'une bactérie responsable de l'OMA (4, 5). Néanmoins, les auteurs s'accordent pour reconnaître son intérêt épidémiologique pour identifier une population porteuse de pathogènes résistants ou pour sur-

veiller l'évolution de cette résistance (5). Ceci est d'autant plus important qu'il est admis que ce sont les bactéries colonisant le nasopharynx des enfants qui seront potentiellement responsables de l'OMA (18). L'étude multicentrique nationale menée par Berche et coll. (3) en 1993 a montré que parmi les souches de pneumocoque et de *H. influenzae* isolées du nasopharynx chez 1215 enfants atteints d'OMA, le pourcentage de celles ayant une sensibilité diminuée à la pénicilline et de celles productrices de bêta-lactamase était respectivement de 37,5 % et de 30,3 % avec une grande variabilité régionale. Ce pourcentage atteignait 50 % et 35,4 % dans le pus d'otite analysé chez 500 enfants de l'Ile de France.

Dans notre étude, un prélèvement nasopharyngé a été effectué chez 99 % (n = 507) des patients à l'inclusion (tableau III). L'importance du nombre de prélèvements donne une valeur épidémiologique aux résultats obtenus. La fréquence d'isolement des espèces bactériennes potentiellement pathogènes ainsi que le pourcentage de prélèvements négatifs sont concordants avec les résultats des études publiées antérieurement (3, 5, 19).

En ce qui concerne la comparaison de l'efficacité clinique entre les deux antibiotiques, cette étude a fourni des résultats intéressants (figure 1). En fin de traitement, le céfixime s'est montré strictement équivalent à l'association amoxicilline-acide clavulanique. Le pourcentage de succès cliniques a atteint 87,8 % dans le groupe traité par céfixime contre 87 % dans le groupe traité par amoxicilline-acide clavulanique selon l'analyse en intention de traiter. Selon l'analyse en protocole observé, le taux de succès cliniques a été de 88,5 % versus 87,1 % respectivement (figure 1). Ces résultats sont confirmés dans le suivi à 30 jours où le taux de rechute ou réinfection a été de 15,7 % (31/197) et 15,6 % (32/205) parmi les patients traités respectivement par céfixime et par amoxicilline-acide clavulanique (figure 1). Dans 20 % de cas il s'agissait de patients jugés comme améliorés en fin de traitement. Ces résultats sont intéressants du fait que l'équivalence a été obtenue dans une population d'enfants représentative de la population générale suivie à la même période tant sur le tableau clinique à l'inclusion que sur le portage nasopharyngé des bactéries potentiellement pathogènes y compris des souches résistantes (3, 16, 17). L'analyse des réponses cliniques obtenues par région (tableau IV) montre par ailleurs que l'écart entre ces deux molécules était faible quelle que soit la région étudiée.

A partir des études de corrélation bactério-clinique ou de cas-témoins, plusieurs auteurs ont proposé des moyens d'orientation bactériologique en fonction des données de la clinique ou de l'anamnèse. Howie et coll. (20) ont proposé l'association otalgie sévère et fièvre élevée ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) comme évocatrice d'une OMA à pneumocoque. Barry et coll. (11) ont établi que les facteurs de risque d'une OMA à pneumocoque étaient une fièvre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  et la fréquentation d'une crèche ou d'une garderie. Dans la même étude, les facteurs de risque d'une OMA à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline étaient l'âge  $\leq 18$  mois et la prise récente (dans les trois mois) d'amoxicilline  $\pm$  acide clavulanique. Dans notre étude, il est important de souligner le grand nombre des patients âgés de moins de 18 mois (286/501), gardés en collectivité (161/501), présentant une température supérieure ou égale à  $39^{\circ}\text{C}$  (121/501) et traités dans les trois mois précédant leur inclusion par une aminopénicilline associée ou non à l'acide clavulanique (198/501) (tableau II). Nous avons effectué un ajustement des résultats cliniques sur ces facteurs. Aucune différence n'a été observée entre les deux traitements. Le jeune âge ( $\leq 18$  mois) des enfants inclus dans l'étude est associé à un taux d'échecs plus important, tout traitement confondu ( $p = 0,055$ ). Cette observation rejoint les résultats publiés par Harsten et coll. (21) et par

Carlin et coll. (22). Par contre, la fièvre élevée ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) n'apparaît pas comme un facteur péjoratif dans l'évolution de l'infection car le pourcentage d'échecs cliniques n'était pas significativement plus élevé dans ce groupe (8 %) que dans le groupe des patients ayant une température inférieure à  $39^{\circ}\text{C}$  (14 %) ( $p = 0,1$ ).

La seule différence constatée dans l'étude concerne la tolérance clinique. Que ce soit sur la déclaration des investigateurs, ou sur le décompte des événements intercurrents pouvant être en relation avec les traitements utilisés, ou sur le décompte des arrêts prématurés dus à un effet indésirable, la tolérance a été significativement meilleure dans le groupe céfixime (tableau V).

## CONCLUSION

L'efficacité équivalente du céfixime administré en deux prises par jour pendant 10 jours par rapport à la molécule de référence, qui est l'association amoxicilline-acide clavulanique avec une posologie doublée en amoxicilline, administrée en trois prises par jour pendant 10 jours dans le traitement des OMA du jeune enfant a été démontrée dans cette étude. Sa tolérance clinique était significativement meilleure. Ces résultats issus d'une étude méthodologiquement bien conçue doivent être pris en compte dans l'évaluation des thérapeutiques de première intention dans les otites moyennes aiguës de l'enfant.

*Remerciements au groupe de travail :* Investigateurs des régions Nantes, Bordeaux, Metz, Lille, Rouen, Paris, Aix, Lyon, Toulouse, Limoges :

P. Derieppe, A. Gasser, M. Navel, O. Pinard, H. Abgrall, P. Bardouil, E. Fakhry, M.F. Favroult, J.N. Morat, P. Stocker, P. Camier, B. Logre, A. Mercier, J.J. Pic, O. Puel, C. Salinier, D. Derelle, J.L. Guyot, M. Jacquot, P. Josset, J.P. Maumias, J. Miclot, F. Roussel, F. Vie Le Sage, M. Wagner, G. Andries, P.Y. Ghestem, B. Blanc, P. Courtin, K. Lahsinat, C. Lecointre, D. Lepetit, B. Pannetier, J.M. Tamarelle, J.M. Thiron, M. Guy, J.P. Lemaire, J.P. Magny, R. Mouy, D. Rocá, J.M. Abaziou, B. Bohe, H. Bon, J. De Costa, G. De Paz, J. Garcia, M. Giraud, J.M. Muller, H. Nabitz, C. Berger, L. Billet, J.P. Blanc, C. Bossu, M.F. Chambon, P. Chatelain, C. Chavent, P. Chomette, T. David, P. Dudognon, D. Ferre, A. Gerbay, J. Ghipponi, B. Girtanner, R. Gremeaux, G. Guerrier, D. Hollard, Y. Jounin, I. Kornbaum, O. Martin, P. Peuch, M.T. Requier, J. Richard, M. Sylvestre, A. Valancogne, Y. Caillat, Y. Gardie, C. Giroud, J.M. Vautel, B. Atger-Didier, M. Blanc, J.L. Cabos, J. Canguilhem, J. Claverie, M. Duchayne, J. El Harrar, M.C. Grafe-Cazes, J. Marguery, D. Allain, Y. Benkhalfallah, A.M. Bril, A. Brunoni, C. Dupont, S. Hounkanlin, P. Wadoux, J. Andrieu, C. Beauvillain de Montreuil, J.P. Carrière, J. Dubin, J.J. Piquet, C. Simon, P. Garnier, J. Langue, M. Boucherat, R. Cohen, A. Frémaux, J. Lemozy, L. Collet, H. Chardon, S. Tigaud, J.F. Lemeland, F. Denis, M. Mounier, H. Vu Thien, D. Moinard-Gaudin, Y. Rio, R. Courcol, M. Roussel-Delvallez, C. Bremard-Oury, G. Mouret, R. Menzel, S. Essermeant, L. Darchy, Société Quanta Médical.

This open-label, multicenter trial compared the effectiveness and the safety of cefixime (C), oral suspension, 8 mg/kg/day, b.i.d. to those of amoxicillin-clavulanate (AC), oral suspension, 80 mg/kg/day, t.i.d. in the treatment of young children (6-36 months of age) with acute otitis media (AOM) according to the adapted criteria of Paradise. The mean duration of treatment was 10 days. An intention - to - treat - analysis of efficacy was performed for 501 children (mean age = 17.6 months) at the end of treatment (day 13  $\pm$  2) and for 402 children at the follow - up visit (days 35  $\pm$  5). Five hundred and three patients were analysed for safety. A study on the nasopharyngeal carriage of the potential pathogens was conducted. At the end of treatment, the rate of successful clinical responses was of 87.8 % (223/254) and in group C and of 87.0 % (215/247) in group AC. At the follow-up visit, relapses or reinfections occurred in 31/197 (15.7 %) patients in group C and in 32/205 (15.6 %) in group AC. For these two analyses, equivalence in effectiveness was obtained. Side - effects occurred more frequently in group AC (34/247) than in group C (18/254) ( $p = 0.016$ ). The incidence of withdrawals due to side-effects before the end of treatment, related to C and AC, was of 1.2 % (3/254) and of 4.4 % (11/249) respectively ( $p = 0.027$ ). The effectiveness of cefixime was equivalent to that of amoxicillin-clavulanate administrated with the highest recommended dosage in France for the treatment of AOM in young children. Cefixime was better tolerated.

**Key-words :** Acute otitis - Child - Nasopharyngeal carriage - Amoxicillin-clavulanate - Cefixime.

## REFERENCES

1. KLEIN J.O. - Lessons from recent studies on the epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 ; 13 : 1031-4.
2. Quatrième Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Les infections des voies respiratoires. *Méd Mal Infect.* 1992 ; 22 : 42-6.
3. BERCHE P., GEHANNO P., DUVAL F., LENOIR G. - Epidémiologie bactérienne des otites moyennes aiguës de l'enfant en France en 1993. *Lettre Infectiol.* 1994 ; 9 : 11-20.
4. FADEN H., STANIEVITCH J., BRODSKY L., BERNSTEIN J., OGRA P.L. - Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 ; 9 : 623-6.
5. LENOIR G., GEHANNO P. - Apport du prélèvement nasopharyngé dans la documentation bactériologique des otites moyennes aiguës chez l'enfant. *Lettre Infectiol.* 1994 ; 9 : 23-5.
6. PARADISE J. L. - On classifying otitis media as suppurative or non suppurative suggested clinical schema. *J Pediatr.* 1987 ; 6 : 948-51.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards - Performance standards for antimicrobial susceptibility testing : fifth informational supplement. Villanova. Pa. : NCCLS, 1994. (NCCLS document no. M100-S5).
8. COM-NOUGUE C., RODARY C. - Revue des procédures statistiques pour mettre en évidence l'équivalence de deux traitements. *Rev Epidémiol Santé Publ.* 1987 ; 35 : 416-30.
9. DEHENVELS J.P. - How to analyse bioequivalence studies ? The right use of confidence interval. *J Organiz Behav Statist.* 1984 ; 1 : 1-15.
10. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Communiqué 1993. *Path Biol.* 1993 ; 41 : 741-8.
11. BARRY B., GEHANNO P., LENOIR G. - Définition d'une population à risque d'otites à pneumocoque de sensibilité anormale à la pénicilline G. *Lettre Infectiol.* 1994 ; 9 : 30-3.
12. RUDBERG R.D. - Acute otitis media : comparative therapeutic results of sulphonamide and penicillin administered in various forms. *Acta Otolaryngol.* 1954 ; 113 : 9-79.
13. MARCHANT C.D., CARLIN S.A., JOHNSON C.E., SHURIN P.A. - Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media : the "Polyanna phenomenon". *J Pediatr.* 1992 ; 120 : 72-7.
14. BERMAN S. - Otitis media in children. *N Engl J Med.* 1995 ; 332 : 1560-5.
15. Mc CRACKEN G.H. - Considerations in selecting an antibiotic for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 ; 13 : 1054-7.
16. MAC KENZIE N., BALLEREAU M.L. - 1737 otites moyennes aiguës en pratique de ville. *Concours Méd.* 1993 ; 115 : 3730-5.
17. LEIZOROVICZ A., BEGUE P., BOURILLON A., GEHANNO P., MALLET E., COHEN R., REINERT P., PLOYET M.J., BINGEN E., BOUSSOUGANT Y. - Diagnosis and management of acute otitis media in children : results from a national survey in France. 19th ICC, 1995, abstract 2097 : 359 C.
18. SAEZ-LLORENS X. - Pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 ; 13 : 1035-8.
19. COHEN R., GESLIN P., DE LA ROCQUE F., BOUCHERAT M., GRANDSENNE Ph., DEFORCHE D., SISSIA G., FREMAUX A. - Etude de la flore bactérienne nasopharyngée au cours des otites moyennes aiguës douloureuses et fébriles. 12e RICAI : 1992, abstract 194/C11 : 176.
20. HOWIE V.M., PLOUSSARD J.M., LESTER R.L. - Otitis media : a clinical and bacteriological correlation. *Pediatrics.* 1970 ; 45 : 29-35.
21. HARSTEN G., PRELLINER K., HELDRUP J., KALM O., KORN-FALT R. - Treatment failure in acute otitis media : a clinical study of children during their first three years of life. *Acta Otolaryngol.* 1989 ; 108 : 353-8.
22. CARLIN S.A., MARCHANT C.D., SHURIN P.A., JOHNSON C.E., SUPER D.M., RHEMUS J.M. - Host factors and early therapeutic response in acute otitis media : does symptomatic response correlate with bacterial outcome ? *J Pediatr.* 1991 ; 118 : 178-83.

