

Université de Montréal

**Essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité du lavage  
des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la  
prévention des otites moyennes aiguës à répétition**

par  
Marie-France Stephenson  
Sciences Biomédicales  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en Sciences Biomédicales (M.Sc)  
Option générale

Août 2009  
©, Marie-France Stephenson, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité du lavage  
des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la  
prévention des otites moyennes aiguës à répétition**

présenté par :  
Marie-France Stephenson

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Guy Grimard  
*président-rapporteur*

Dre Annie Lapointe  
*Directrice de recherche*

Dr Jacques Lacroix  
*Codirecteur de recherche*

Dr Martin Y Desrosiers  
*Membre du jury*

## RÉSUMÉ FRANÇAIS

**Projet pilote : un essai clinique randomisé à simple insu visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës répétées**

Marie-France Stephenson, MD; Annie Lapointe, MD, MPH; Thierry Ducruet, M.Sc.; Marie-Claude Quintal, M.D.; Anthony Abela, M.D.; Pierre Arcand, M.D.; Chantal Giguère, M.D., M.Sc.; Issam Saliba, M.D.; Jacques Lacroix, MD. ([Controlled-trials.com](http://Controlled-trials.com) ISRCTN50641733)

**Introduction:** Les instillations nasales de normal salin (INNS) sont recommandées chez les enfants par les pédiatres et des oto-rhino-laryngologistes de notre institution dans le but de prévenir les otites moyennes aiguës à répétition (OMAr). Cependant, aucune étude dans la littérature ne vient corroborer ou infirmer cette pratique.

**Objectifs:** Déterminer l'efficacité des INNS dans la prévention des OMAr.

**Méthode:** Projet pilote d'un essai clinique randomisé. Les enfants diagnostiqués avec des OMAr sont éligibles. Les patients recrutés sont randomisés en 2 groupes. Seul le groupe traitement procède aux INNS. L'issue primaire est l'incidence d'OMAr pendant une période de 3 mois.

**Résultats:** Vingt-neuf patients satisfaisant les critères d'inclusion et d'exclusion ont consenti à participer. Le taux d'OMAr était inférieur dans le groupe traitement ( $p=0.003$ , Fisher exact).

**Conclusion:** Les INNS semblent efficaces dans la prévention des OMAr. Une étude multicentrique est faisable; il faut la faire pour vérifier la validité externe et confirmer la sécurité.

**Mots-clés:** Otites moyennes aiguës, irrigations nasales, solution saline isotonique, prévention, essai clinique randomisé.

## RÉSUMÉ ANGLAIS

### **Prevention of recurrent acute otitis media with nasal irrigations using a saline solution (PrOMIS): a randomized single-blinded pilot clinical trial**

Marie-France Stephenson, MD; Annie Lapointe, MD, MPH; Thierry Ducruet, M.Sc.; Marie-Claude Quintal, M.D.; Anthony Abela, M.D.; Pierre Arcand, M.D.; Chantal Giguère, M.D., M.Sc.; Issam Saliba, M.D.; Jacques Lacroix, MD. ([Controlled-trials.com](http://Controlled-trials.com) [ISRCTN50641733](https://doi.org/10.1186/ISRCTN50641733))

**Introduction:** Normal saline nasal cavity irrigations (NSNI) are commonly recommended by pediatricians and otolaryngologists to prevent recurrent acute otitis media (rAOM). However, no published scientific study corroborates or invalidates this practice.

**Goal:** To determine the efficacy of NSNI to prevent rAOM.

**Method:** Pilot randomized controlled clinical trial. All consecutive patients with a diagnosis of rAOM were eligible. Recruited patients were randomized in 2 groups. Only patients in the treatment group proceeded with NSNI. The primary outcome of the study was the incidence of rAOM observed during a 3 month period.

**Results:** Twenty-nine patients met the inclusion and exclusion criteria and agreed to participate. There was a statistically significant lower incidence of rAOM in the treatment group ( $p=0.003$ , Fisher exact).

**Conclusion:** Our results suggest that NSNI could effectively prevent rAOM. A larger scale randomized multicentre study is feasible, and it must be done in order to verify for external validity and to properly assess safety issues.

**Key words :** Acute otitis media, child, nasal irrigations, pediatrics, isotonic saline solution, prevention, randomized controlled trial.

# TABLE DES MATIÈRES

PAGE TITRE.....	i
IDENTIFICATION DU JURY.....	ii
RÉSUMÉ FRANÇAIS.....	iii
RÉSUMÉ ANGLAIS.....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LA LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LA LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES SIGLES.....	xi
REMERCIEMENTS.....	xiii
<u>PREMIER CHAPITRE : INTRODUCTION</u> .....	1
Introduction.....	2
Définitions et Diagnostic.....	3
Le diagnostic d’otite moyenne aiguë .....	3
Les symptômes cliniques.....	4
L’examen physique.....	5
Anatomie et physiologie.....	7
Facteurs de risque.....	12
Microbiologie.....	15
Prévention.....	16
Les irrigations nasales.....	18
Traitement.....	20
Complications.....	21
Coûts.....	22
Étude scientifique.....	23

<u>DEUXIÈME CHAPITRE : ARTICLE</u> .....	24
Page titre .....	25
Résumé .....	26
Introduction .....	27
Methods .....	27
Patients .....	27
Study design, intervention, co-interventions .....	28
Baseline assessments and monitoring.....	29
Outcome measures.....	30
Statistical analysis.....	30
Results .....	31
Patients.....	31
Compliance.....	32
Co-interventions.....	32
Outcome.....	33
Discussion.....	34
Conclusion.....	38
Figure legend.....	39
Figure 1: Patients flow chart.....	40
Table 1: Baseline Characteristics.....	41
Table 2: Results – Intention to treat analysis.....	42
Figure 2: Incidence of acute otitis media.....	43

<u>TROISIÈME CHAPITRE: DISCUSSION ET CONCLUSION</u> .....	44
Population étudiée et recrutement.....	45
Discussion.....	48
Résultats cliniques.....	48
Volet organisationnel.....	50
Limites.....	51
Randomisation.....	51
Évaluation de la compliance .....	52
Déviations du protocole.....	53
Pertinence de l'étude-pilote.....	54
Impact .....	55
Transfert de connaissances.....	56
Conclusion.....	57
Rôle de Marie-France Stephenson.....	58
<u>QUATRIÈME CHAPITRE : BIBLIOGRAPHIE</u> .....	59

<u>CINQUIÈME CHAPITRE : ANNEXES</u> .....	xiv
Annexe 1: <i>Screening Log</i> .....	xv
Annexe 2: Identification et examen initial du patient.....	xvi
Annexe 3: Questionnaire.....	xvii
Annexe 4 : Technique d'irrigations.....	xx
Annexe 5 : Grille de traitement.....	xxi
Annexe 6 : Journal de bord 1.....	xxiii
Annexe 7 : Journal de bord 2.....	xxiv
Annexe 8 : Aide-mémoire.....	xxv
Annexe 9 : Observance au traitement et opinion des parents.....	xxvi
Annexe 10 : Suivi.....	xxvii
Annexe 11: Retrait de l'étude.....	xxviii
Annexe 12 : Calcul de puissance.....	xxix
Annexe 13 : Critères d'inclusion et d'exclusion.....	xxx
Annexe 14 : Consentement .....	xxxii
Annexe 15 : Chronologie.....	xxxvii
Annexe 16 : Sommaire des <i>Adverse events</i> .....	xxxviii
Annexe 17 : <i>Adverse events</i> .....	xxxix
Annexe 18 : Rappel.....	xl
Annexe 19 : Directions.....	xli
Annexe 20 : Ordonnances.....	xlii
Annexe 21 : Note au dossier.....	xliii
Annexe 22 : Estimation des coûts.....	xliv
Annexe 23 : Compensation financière.....	xlv

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères pour le traitement initial d'une OMA.....20

Tableau II : Complications des OMA.....22

### TABLEAUX DE L'ARTICLE:

Table 1: Baseline Characteristics.....41

Table 2: Results - Intention to treat analysis.....42

Tableau III : Rythme de recrutement.....48

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Définitions de l'OMA.....	4
Figure 2 : L'oreille.....	8
Figure 3 : Les fonctions de la trompe d'Eustache.....	10
Figure 4 : Facteurs de risque de l'OMA .....	13

### FIGURES DE L'ARTICLE :

Figure 1 : Patients flow chart.....	40
Figure 2 : Incidence of AOM.....	43

## LISTE DES SIGLES

AAFP : American Academy of Family Physicians

AAO-HNS : American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery

AAP : American Academy of Pediatrics

AE : adverse event

AOM: acute otitis media

ARR: Absolute risk reduction

Bid: deux fois par jour

95%CI : 95% Confidence Interval

Die: une fois par jour

ENT: ears, nose and throat specialist

ET : Eustachian tube

HiB : *Haemophilus influenzae* type B

HSJ : Hôpital Sainte-Justine

INNS : Irrigations nasales de normal salin

IVRS : Infection des voies respiratoire supérieures

IC : Intervalle de confiance

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

MT: Membrane tympanique

NNT: number needed to treat

NCI : Nasal cavity irrigations

OD : Oreille droite

OG : Oreille gauche

OM : Oreille moyenne

OMA: Otite moyenne aiguë

OMAr: Otite moyenne aiguë à répétition

OMArm: Otite moyenne aiguë à répétition modifié

OME : Otite moyenne avec épanchement

ORL: Oto-rhino-laryngologie ou Oto-rhino-laryngologiste

## **LISTE DES SIGLES (SUITE)**

PCV7 : Vaccin conjugué contre le Pneumocoque

QID : quatre fois par jour

rAOM: recurrent acute otitis media

RCIU : Retard de croissance intra utérin

RR : Risque relatif

RSC : rhino-sinusite chronique

SAE : serious adverse event

SD: standard deviation

TE : Trompe d'Eustache

Tid : trois fois par jour

URTI : Upper respiratory tract infection

## REMERCIEMENTS

Cette recherche est le fruit d'un travail d'équipe. Je voudrais remercier tous ceux qui ont contribué à sa réalisation.

Tout d'abord, je voudrais remercier Dre Annie Lapointe, ma directrice de recherche, sans qui je n'aurais pu faire ce projet. Vous avez toujours été disponible, dynamique et compréhensive! Merci!

À Dr Lacroix, un gros merci pour tout le support et l'encadrement. Votre enthousiasme et votre expérience pour la recherche nous a permis de partir à l'aventure. Vous avez été un mentor exceptionnel.

Sincères remerciements à Thierry Ducruet, pour ses conseils méthodologiques et statistiques.

Merci aussi au programme d'ORL de l'Université de Montréal et à son directeur, Dr Louis Guertin, qui m'a donné l'opportunité de faire cette maîtrise dans le cadre de ma résidence.

Merci à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce projet : Dr Anthony Abela, Dr Pierre Arcand, Dre Chantal Giguère, Dre Marie-Claude Quintal, Dr Issam Saliba, les infirmières de la clinique (Nicole et Johanne), Louise notre éducatrice et tous les parents et enfants qui ont participé à l'étude. Une mention spéciale à Hélène Godin Francoeur, notre infirmière de recherche, qui a fait un travail extraordinaire, autant sur le plan technique que humain.

Ce projet n'aurait vu le jour sans la contribution financière du Fonds d'opération pour les projets de recherche clinique et d'évaluation des technologies et des modes d'intervention 2006-2007 du centre de recherche du CHU Saint-Justine.

Un dernier merci à Yves Semerjian, ma douce moitié, qui a su m'écouter, m'encourager et m'épauler tout au long de ce projet.

## PREMIER CHAPITRE : INTRODUCTION

## Introduction

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une infection de l'oreille moyenne. C'est la deuxième infection en fréquence en pédiatrie après l'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), ce qui en fait l'infection bactérienne la plus courante chez les enfants. Soixante à 80% des enfants de moins d'un an ont déjà fait au moins un épisode d'OMA, et ces statistiques montent à 80-90% entre 2 et 3 ans[1, 2]. C'est une maladie avec une prédilection pour l'enfant de part ses mécanismes pathophysiologiques et l'anatomie encore immature de l'enfant. Ceux-ci sont susceptibles de faire plusieurs épisodes infectieux dans un cours laps de temps, chacun traité avec des antibiotiques. Lorsqu'on observe quatre épisodes distincts d'OMA en six mois ou six en un an, on parle alors d'otites moyennes aiguës à répétition (OMAr); c'est à ce moment que l'on peut envisager le traitement chirurgical, soit l'installation de tubes trans-tympaniques. On estime que les OMAr surviennent chez 20-30% des enfants [3]. Selon Rosenfeld [4], malgré la morbidité qu'elles entretiennent, les OMAr ont un taux de résolution spontanée élevé. Sa méta-analyse sur l'histoire naturelle des otites révèle une proportion de résolution spontanée qui atteint les 41% jusqu'à 24 mois de suivi.

Déjà en 2005, j'ai collaboré à un projet qui étudiait la pose de tubes en T chez les enfants atteints d'OMAr. Je m'intéresse aux OMA, non seulement parce qu'elles sont fréquentes et donc atteignent une forte proportion d'enfants, mais aussi parce qu'elles occasionnent une morbidité importante pour l'enfant et pour ses proches. Les complications immédiates des OMA ne sont pas négligeables : perforation du tympan, convulsions, méningite, abcès cérébral, mastoïdite, bactériémie, paralysie faciale, sans parler des effets secondaires des antibiotiques. En plus, ces enfants sont à risque de développer des problèmes à long terme tel que des retards de développement du langage, des perforations chroniques, des cholestéatomes, des otites chroniques, une hypoacousie, qui selon la sévérité, sera qualifiée de surdité. On tend à banaliser la portée des OMA, mais elles donnent un dur coup à la santé des enfants et une facture salée à notre système de soins ainsi qu'à notre économie.

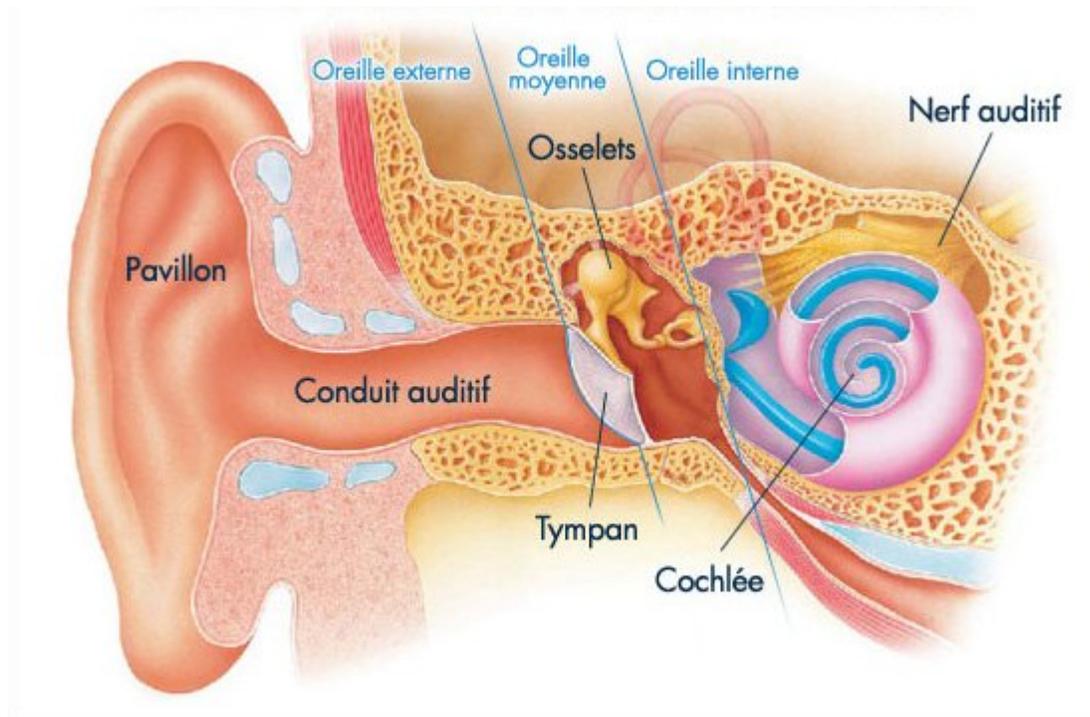
Cette étude vise à prévenir les OMAr à l'aide d'une intervention simple, peu invasive, peu coûteuse, accessible à tous et avec peu ou pas d'effet secondaire: les irrigations nasales avec une solution saline isotonique. C'est une question pertinente, qui n'a jamais été étudiée et qui a le potentiel de transformer la prise en charge des OMA par les oto-rhino-

laryngologistes (ORL), les pédiatres et les omnipraticiens. La contribution ultime de ce projet vise à réduire l'incidence des OMAr.

### **Anatomie et Physiologie**

L'oreille est subdivisée en trois principales composantes : les oreilles externe, moyenne et interne. L'oreille externe est la partie visible qui inclue le pavillon et le conduit auditif externe qui s'étend médialement jusqu'au tympan. (Figure 2) La membrane tympanique sépare l'oreille externe de l'oreille moyenne. L'oreille moyenne contient les osselets et est connectée au pharynx via la trompe d'Eustache (TE) et à la mastoïde par l'*aditus ad antrum*. L'oreille interne est la partie intra temporale de l'oreille. Elle comprend le labyrinthe antérieur (la cochlée), le labyrinthe postérieur (le vestibule et les trois canaux semi-circulaires) et les voies nerveuses vestibulaires et auditives qui relient l'oreille au système nerveux central [5].

De par son développement embryonnaire commun, l'orifice tubo-pharyngé, originant de la 1<sup>re</sup> poche pharyngée, forme un espace aéré continu, débutant par l'ouverture nasopharyngée de la TE, passant par l'oreille moyenne au centre et s'étendant jusqu'aux dernières cellules mastoïdiennes [6, 7]. La pathophysiologie des OMA est intimement liée au bon fonctionnement de ces structures, et une compréhension approfondie de leur anatomie et physiologie est donc primordiale.



**Figure 2 :** L'oreille.

La membrane tympanique (MT) est formée de trois couches : la muqueuse médiale, la couche fibreuse qui est médiane et la couche épithéliale latérale. Elle est souple ou mobile, donc assujettie aux changements de pressions et à l'accumulation de liquide. Sa transparence permet une vision latérale sur l'oreille moyenne. On la divise en *pars tensa* et *pars flaccida*. La *pars tensa* est la portion légèrement convexe, tendue sur le manche du marteau, et angulée; elle représente la majeure partie de la surface tympanique. On la divise en 4 quadrants. L'axe du manche du marteau divise les portions antérieure et postérieure du tympan alors qu'une ligne perpendiculaire au premier axe le divise en moitiés supérieure et inférieure. La courte apophyse de l'enclume peut être visualisée dans le cadran postéro-supérieur, alors que le cône lumineux est aperçu dans le cadran antéro-inférieur. La portion postéro-supérieure au processus latéral du marteau est flasque : c'est la *pars flaccida*. Les caractéristiques de la MT qui facilitent la propagation du son servent aussi de fenêtre sur l'oreille moyenne, nous informant de l'état de celle-ci.

L'oreille moyenne est située entre l'oreille externe et l'oreille interne et comprend les trois plus petits os du corps humain, le marteau, l'enclume et l'étrier. La caisse du tympan est une cavité osseuse dont les parois sont formées par 4 portions de l'os temporal, la partie

pétreuse en médial, les parties squameuses et tympaniques en latéral et la mastoïde en postérieur. Classiquement, on divise la caisse du tympan en trois portions. En supérieur, on retrouve l'attique ou l'*épitympanum* qui contient la tête du marteau et la majeure partie de l'enclume. Elle se situe vis-à-vis de la *pars flaccida* du tympan, aussi connue sous le nom de membrane de Shrapnell. Le toit de la caisse du tympan, le *tegmen tympani*, est une mince lamelle osseuse qui délimite l'oreille des méninges et de la fosse cérébrale moyenne. En inférieur, on retrouve l'*hypotympanum* qui est séparé du bulbe supérieur de la veine jugulaire par le *fundus tympani*. La portion centrale, l'atrium, aussi nommée mésotympanum est en rapport avec la membrane tympanique en latéral et la paroi latérale de l'oreille interne en médial [5].

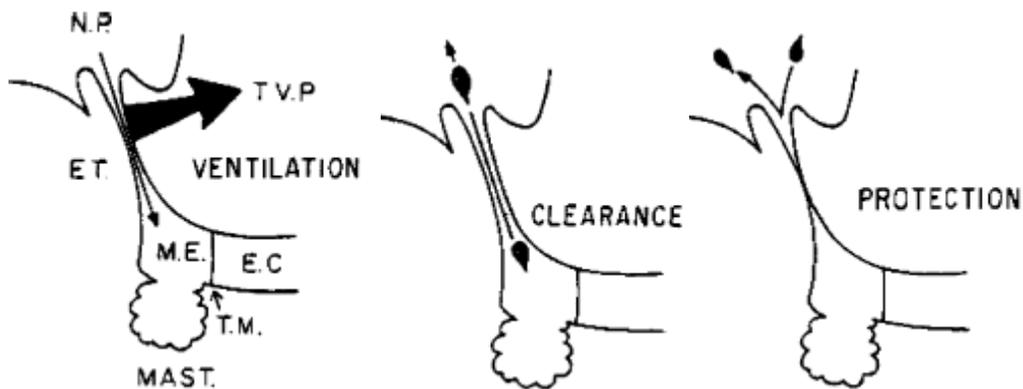
L'oreille moyenne communique avec les cellules mastoïdiennes par l'antré mastoïdien via l'*aditus ad antrum* dans sa partie postéro-supérieure. Elle communique aussi avec le nasopharynx par un conduit fibrocartilagineux, au départ du *protympanum*, qui est la TE. Le nasopharynx ou rhinopharynx est la partie la plus supérieure du pharynx (inférieure à la base du crâne), délimitée en antérieur par les choanes et les cavités nasales et en inférieur par le palais mou et la crête de Passavant. La caisse du tympan est une cavité fermée avec une seule communication avec l'extérieur, la TE.

La muqueuse de la caisse du tympan varie d'un mince épithélium cuboïdal et non-glandulaire au niveau des cellules mastoïdiennes, à un épithélium respiratoire épais et cilié qui recouvre le *protympanum* et la TE. La couche de mucus physiologique de l'OM est balayée vers le nasopharynx, via la TE, sous l'action coordonnée des cellules ciliées. Lors d'un processus inflammatoire tel une OMA, on retrouve souvent une hyperplasie de la muqueuse de l'OM avec une augmentation des cellules à gobelet. Cette métaplasie prédispose à la formation d'un épanchement [6, 8].

La TE est un conduit d'environ 3 à 4 cm de longueur chez l'adulte qui relie l'atrium de la caisse du tympan (en postéro-supéro-latéral), à la partie latérale du nasopharynx (en antéro-inféro-médial). En médial de la trompe, on retrouve l'artère carotide interne alors qu'en latéral, on retrouve l'articulation temporo-mandibulaire. À partir de son extrémité postérieure, elle est angulée médialement et inférieurement jusqu'au nasopharynx. Son tiers postérieur (côté oreille) est osseux, alors que les deux tiers antérieurs (côté pharynx) sont fibro-cartilagineux. Ces deux segments de la trompe sont séparés par un rétrécissement: l'isthme. La trompe osseuse est formée par l'os pétreux en supéro-médial et par l'os tympanique en inféro-latéral. La portion antérieure à l'isthme est formée d'une lamelle

épaisse cartilagineuse en supéro-médial et d'une portion fibreuse en inféro-latéral. Le rapport supérieur de la trompe fibro-cartilagineuse est la base du crâne avec la suture pétro-sphénoïdale formant la gouttière tubaire. Le rapport inférieur repose sur une échancrure musculaire composée des muscles tenseur et élévateur du voile du palais.

L'étiologie de l'OMA est associée à une dysfonction de la TE. Les 3 fonctions classiques de la TE sont: la ventilation, la clairance de sécrétions et la protection de l'OM (Figure 3). L'ancienne littérature suggérait que l'obstruction de la TE représentait l'étiologie principale de l'OMA. Cependant, des études plus récentes ont démontré qu'une infiltration de bactéries vers l'OM (échec de protection) est plus souvent en cause. En d'autres termes, une TE anormalement patente plutôt qu'obstruée représenterait le processus principal menant à l'OMA. L'obstruction du conduit avec une diminution de la clairance, des trouvailles communes chez les enfants avec OME, représentent probablement des processus secondaires [6, 9-11].



**Figure 3 :** Les fonctions de la trompe d'Eustache.

La TE permet une ventilation de l'OM en s'ouvrant de façon intermittente. La trompe est collabée au repos. Lors de la déglutition ou de bâillements, la contraction des muscles tenseur et élévateur du voile du palais permettent l'ouverture de la lumière tubaire. L'aération permet aussi un équilibre des pressions entre l'OM et l'air ambiant. L'obstruction de la TE mène au développement d'une pression négative dans l'OM. S'en suit un épanchement de l'OM. De plus, l'absence de ventilation réduit la pression partielle de l'oxygène dans l'OM, résultant en une réduction de l'action bactéricide des polymorphonucléaires.[9]

Lorsque la TE est patente, anormalement flaccide ou en présence d'une pression négative de l'OM, un reflux des sécrétions nasopharyngées est fréquent (absence de protection). Une hygiène nasale effectuée de manière adéquate et régulière pourrait réduire la quantité de sécrétions nasopharyngées et leur contenu en bactéries et ainsi limiter leurs effets sur l'OM. Un défaut de clairance des sécrétions, mène à une prolifération de bactéries aérobies et anaérobies et à l'accumulation de pus dans la caisse du tympan. Une perforation de la membrane tympanique survient lorsque la pression de l'OM sur la membrane cause une ischémie, puis une nécrose du tympan, résultant en une perforation avec otorrhée purulente. Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A est associé à un taux plus élevé de perforations du tympan.[12, 13]

La TE de l'adulte est angulée et orientée de façon à ce que les sécrétions situées au niveau de l'oreille s'écoulent au travers de la trompe pour s'évacuer dans le nasopharynx. De plus, la trompe est plus large chez l'adulte, ce qui permet une meilleure vidange. Chez l'enfant, la TE est plutôt horizontale et étroite, interférant ainsi avec les mécanismes naturels de protection de l'OM. Le premier épisode d'OMA déterminera l'évolution et le risque de récurrence de l'enfant, vu l'inflammation de la TE qui en résulte.[9]

Des études ont démontré la présence de biofilms au niveau des adénoïdes chez 54% des enfants atteints d'OMAr et d'otites chroniques. Celles-ci contiennent des bactéries telles le streptocoque, le staphylocoque, le corynebacterium et le micrococcus. [14] Ces enfants ont aussi une plus grande densité de biofilms recouvrant la surface de leur adénoïdes comparé à des contrôles (93.5% vs 1.0% p=0.0001).[15] On sait aussi qu'il y a présence de biofilms dans l'OM et que *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Moraxella catarrhalis*, forment des biofilms en moins de 48heures in vitro[16-21] et in vivo.[22-28] Malgré des cultures d'OME négatives, une technique d'immunofluorescence (FISH) a permis d'isoler des bactéries vivantes sur la muqueuse de l'OM en forme de biofilms. Cette découverte a d'importantes répercussions cliniques, puisqu'on sait que les bactéries en biofilms ont des caractéristiques différentes que les bactéries planctoniques. Elles croissent à une vitesse moindre, elles ont un pattern d'expression génétique différent, elles sont plus résistantes aux effets des antibiotiques et aux médiateurs de l'immunité acquise et innée. [[28-30] La présence de biofilms est compatible avec les mécanismes physiopathologiques de l'OMA et fournit une explication potentielle pour les échecs aux antibiotiques, la chronicité et la tendance naturelle à la récurrence de la maladie.

Voici les mécanismes proposés menant à une OMA :[31-35]

- 1- Évènement déclencheur (IVRS, allergie respiratoire)
- 2- Congestion ou traumatisme de la muqueuse respiratoire du nez, du nasopharynx et de la TE
- 3- Diminution de la clairance mucociliaire
- 4- Adhésion de virus et de bactéries à la muqueuse nasopharyngée et tubaire
- 5- Obstruction de l'isthme (rétrécissement de la TE) et dysfonction tubaire
- 6- Pression négative avec formation d'un transsudat de l'OM (milieu favorable pour croissance bactérienne)
- 7- Accumulation de sécrétions dans l'OM
- 8- Contamination virale et bactérienne colonisant le tractus respiratoire supérieur par aspiration, reflux ou insufflation.
- 9- Altération de la phagocytose
- 10- Croissance bactérienne dans l'OM causant une suppuration avec signes cliniques d'OMA
- 11- L'épanchement peut persister quelques mois post OMA
- 12- Développement de biofilms qui chronicisent la maladie

### **Définitions et Diagnostic**

Un diagnostic précis est important, car il permet d'établir le traitement approprié pour l'enfant. Une OMA se traite habituellement avec des antibiotiques, alors qu'une otite moyenne avec épanchement (OME) n'en requiert pas. Un mauvais diagnostic mène à une surutilisation d'antibiotiques, et cause l'apparition de germes de plus en plus résistants[36, 37], avec une augmentation des coûts associés [38]. Il est donc essentiel de savoir diagnostiquer une OMA et de bien la différencier de l'OME.

Dénominateur commun à ces deux entités, l'otite, est défini par la présence de liquide au niveau de la caisse du tympan. Cet épanchement peut être séreux, mucoïde, purulent, clair ou même sanguin (hémotympan). En présence de fluide dans l'oreille moyenne sans évidence d'infection, telle une otite séreuse ou mucoïde, on parle d'OME. Lorsqu'un épanchement de l'oreille moyenne se surinfecte, et devient purulent, on parle alors d'OMA. Il est parfois difficile de différencier l'OME de l'OMA. L'OME est certainement beaucoup

plus fréquente que l'OMA. L'OME précède et suit l'OMA dans la majorité des cas et ces deux entités forment un spectre continu.

Le diagnostic d'une OMA chez l'enfant peut être difficile pour plusieurs raisons. À prime abord, la collaboration de l'enfant est parfois difficile à obtenir, ce qui peut compliquer l'examen physique. Ensuite, la présence de cérumen qui masque le tympan et un conduit auditif externe étroit ou tortueux sont des obstacles fréquents. Les signes et symptômes d'OMA peuvent être subtils, voire absents, et s'entrecroisent avec ceux des IVRS[39, 40]. Il est donc important que l'histoire et l'examen soient systématisés, que les critères diagnostiques soient clairs et la conduite thérapeutique précise[41].

### *Le diagnostic d'OMA*

Il existe des critères bien précis qui définissent l'OMA[42]. Le diagnostic clinique de l'OMA requiert 1) la survenue abrupte des symptômes en moins de 48 heures, 2) la présence d'un épanchement de l'oreille moyenne et 3) des signes et symptômes d'inflammation de l'oreille moyenne.

---

A diagnosis of AOM requires 1) a history of acute onset of signs and symptoms, 2) the presence of MEE, and 3) signs and symptoms of middle-ear inflammation.

Elements of the definition of AOM are all of the following:

1. Recent, usually abrupt, onset of signs and symptoms of middle-ear inflammation and MEE
  2. The presence of MEE that is indicated by any of the following:
    - a. Bulging of the tympanic membrane
    - b. Limited or absent mobility of the tympanic membrane
    - c. Air-fluid level behind the tympanic membrane
    - d. Otorrhea
  3. Signs or symptoms of middle-ear inflammation as indicated by either
    - a. Distinct erythema of the tympanic membrane or
    - b. Distinct otalgia (discomfort clearly referable to the ear[s] that results in interference with or precludes normal activity or sleep)
- 

Figure 1 : Définitions de l'OMA selon *l'American Academy of Pediatrics*. [42]

### *Les symptômes cliniques.*

La survenue des symptômes est facilement établie à l'histoire avec le(s) parent(s). Les signes et symptômes les plus fréquents incluent l'otalgie ou l'inconfort spécifiquement localisé à l'oreille (se tire l'oreille), la présence de fièvre, l'otorrhée et l'irritabilité[39, 43-

47]. D'autres symptômes tels la toux, la rhinorrhée, la congestion nasale, la diarrhée et les vomissements précèdent ou accompagnent souvent l'OMA. La plupart de ces symptômes sont non-spécifiques (excepté l'otorrhée) et peuvent être présents lors d'une simple IVRS ou lors de l'éruption d'une dent. D'ailleurs, dans une étude sur 1420 enfants, l'OMA est précédée d'une IVRS dans 76% des cas[47].

L'otalgie et la fièvre sont des symptômes rapportés de façon variable (entre 21% et 83%) dans la littérature [39, 43-47]. Dans une étude prospective finlandaise, l'otalgie est 7 fois plus probable chez un enfant atteint d'OMA que chez un enfant non atteint. Par contre, 40% de ces enfants avec OMA ne se plaignaient pas d'otalgie[39]. L'otalgie est donc plus utile pour renforcer la présence d'une OMA que pour en prouver l'absence. La diarrhée, les vomissements, la fièvre, la rhinorrhée et la toux sont retrouvés en proportions équivalentes chez les enfants avec OMA et chez les contrôles.

Chez les enfants de moins de 2 ans, les symptômes principaux sont les symptômes respiratoires (70.0%) et la fièvre (62.5%)[40]. Chez les plus vieux ou les adultes, l'hypoacousie devient un symptôme plus systématique de l'OMA et de l'OME. Une hypoacousie est présente chez la plupart des patients avec un épanchement de l'oreille moyenne (OM). Elle est le plus souvent d'origine conductive, mais peut aussi être neurosensorielle. La perte moyenne est de l'ordre de 25 dB, habituellement moins de 30 dB. Les enfants souffrants d'une hypoacousie prolongée peuvent développer des retards de développement du langage et de leurs habiletés cognitives. [48] L'otalgie sans hypoacousie ou fièvre peut indiquer une otite externe ou une douleur référée[49].

Même si la fièvre, l'otalgie, l'irritabilité et les pleurs, seuls ou en combinaison sont présents chez 90% des enfants avec une OMA, ces mêmes symptômes sont aussi présents chez 72% des enfants qui n'ont pas d'OMA[41]. L'histoire seule est donc peu spécifique pour faire le diagnostic d'OMA [39, 41, 42, 44, 46, 47].

### *L'examen physique*

Quatre caractéristiques de la membrane tympanique devraient être décrites à chaque évaluation: couleur, transparence, position et mobilité. Un tympan normal est gris perlé ou rosé, transparent, dans une position neutre et répond vivement aux changements de pression (positifs et négatifs). On utilise ces trouvailles pour diagnostiquer une OMA en retrouvant un épanchement et des signes d'inflammation de l'OM.

La présence d'un épanchement est confirmée à l'otoscopie par la présence d'une opacité, de bulles ou d'un niveau hydro-aérien, d'un bombement, d'une diminution de la mobilité du tympan ou d'une otorrhée. Le tympan apparaît blanc, jaunâtre ou grisâtre, et il perd sa transparence. Par exemple, un niveau hydro-aérien se traduit par une zone transparente au-dessus d'une opacité ou d'un flou situé inférieurement dans l'oreille moyenne.

La pneumotoscopie est essentielle pour évaluer la mobilité du tympan[50, 51] et peut être complétée par la tympanométrie ou la réflectométrie acoustique[52-54]. Dans une étude comparant la tympanométrie et la pneumotoscopie en vue de diagnostiquer un épanchement de l'oreille moyenne chez 86 enfants (163 oreilles), la sensibilité et la spécificité d'un tympanogramme plat (type B) était de 90% et 86% respectivement. La pneumotoscopie obtient des résultats moins spécifiques avec 93% de sensibilité et 58% de spécificité. La combinaison des deux méthodes avec des résultats concordants révèle une sensibilité et spécificité de plus de 90%[55]. Une méta-analyse portant sur 12 333 oreilles, révèle une sensibilité de la réflectométrie acoustique variant de 54% à 94% et une spécificité de 59% à 83%[56]. La paracentèse demeure l'étalon d'or pour confirmer la présence d'un épanchement, mais son caractère invasif limite son usage régulier.

Par contre, dans certains cas d'otites réfractaires ou d'otites à répétition, la tympanocentèse peut contribuer à un diagnostic plus précis, tout en guidant le traitement (selon les cultures). Le «*Center for Disease Control and Prevention (CDC) working group on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*» inclut même une option de tympanocentèse versus un traitement antibiotique de 2<sup>e</sup> ligne lors d'un échec au traitement initial[57].

La présence d'un épanchement est nécessaire au diagnostic d'OMA, mais non suffisante; les signes et symptômes d'inflammation aiguë permettent de différencier l'OMA de l'OME. L'inflammation de l'oreille moyenne peut être confirmée par la présence d'un érythème de la membrane tympanique. Quoique l'érythème du tympan puisse représenter une inflammation de celui-ci, il faut savoir distinguer un érythème inflammatoire d'une vasodilatation secondaire à la fièvre, à la manipulation du CAE ou à un Valsalva (par exemple lorsqu'un bébé pleure). La présence d'un érythème du tympan sans bombement ni atteinte de sa mobilité a une faible valeur prédictive positive de seulement 7% [41, 58].

Le bombement du tympan est un des signes les plus fiables pour distinguer l'OMA de l'OME, où le tympan est plus souvent neutre ou même rétracté. Une étude a démontré qu'en présence d'un tympan opacifié, bombé et immobile, la valeur prédictive positive d'OMA est de 99% en comparaison avec la tympanocentèse[41, 59]. Parfois une certaine

incertitude demeure, surtout chez les jeunes enfants. On doit en tenir compte dans un algorithme de traitement.

Malgré une abondance d'information et de publications, la littérature médicale suggère que l'OMA est sur-diagnostiquée. Une attention particulière à la position et à la mobilité (pneumotoscopie) de la membrane tympanique, plutôt que seulement la couleur, est primordiale afin d'obtenir un diagnostic précis. La tympanométrie et la réflectométrie acoustique, si disponibles, peuvent parfois contribuer au diagnostic. La tympanocentèse reste l'étalon d'or et peut être effectuée pour les cas difficiles ou réfractaires.

### **Facteurs de risque**

Plusieurs facteurs de risque de l'OMA ont été identifiés. Certains sont modifiables (tabagisme passif, accès à la garderie, allaitement, utilisation d'une suce, allergie), alors que d'autres ne le sont pas (facteurs génétiques, sexe masculin, origine ethnique, milieu socio-économique, malformations crânio-faciales, prématurité, retard de croissance intra-utérin, déficiences immunitaires). On peut aussi les classer selon leur relation avec l'hôte vs celles reliées à l'environnement [60]. Le plus important demeure l'âge de l'enfant. L'incidence d'OMA atteint un pic entre 6 et 18 mois[49], un phénomène expliqué en partie par l'immaturation de l'anatomie, de la physiologie, et de la réponse immunitaire de l'enfant. Les enfants qui fréquentent une garderie sont plus exposés à la transmission de bactéries et de virus d'origine respiratoire. Une méta-analyse a estimé que les enfants fréquentant des garderies (incluant celles en milieu familial et les autres types de garderies) ont un risque 2.5 fois plus élevé d'OMA que ceux qui restent à domicile[35, 61]. S'ils fréquentent une garderie de plus de 5 enfants, ils ont une incidence d'OMA encore plus augmentée [62, 63], et présentent 7 fois plus de chances de recourir à un traitement chirurgical de tubes trans-tympaniques avant l'âge de deux ans (21% vs 3%)[64].

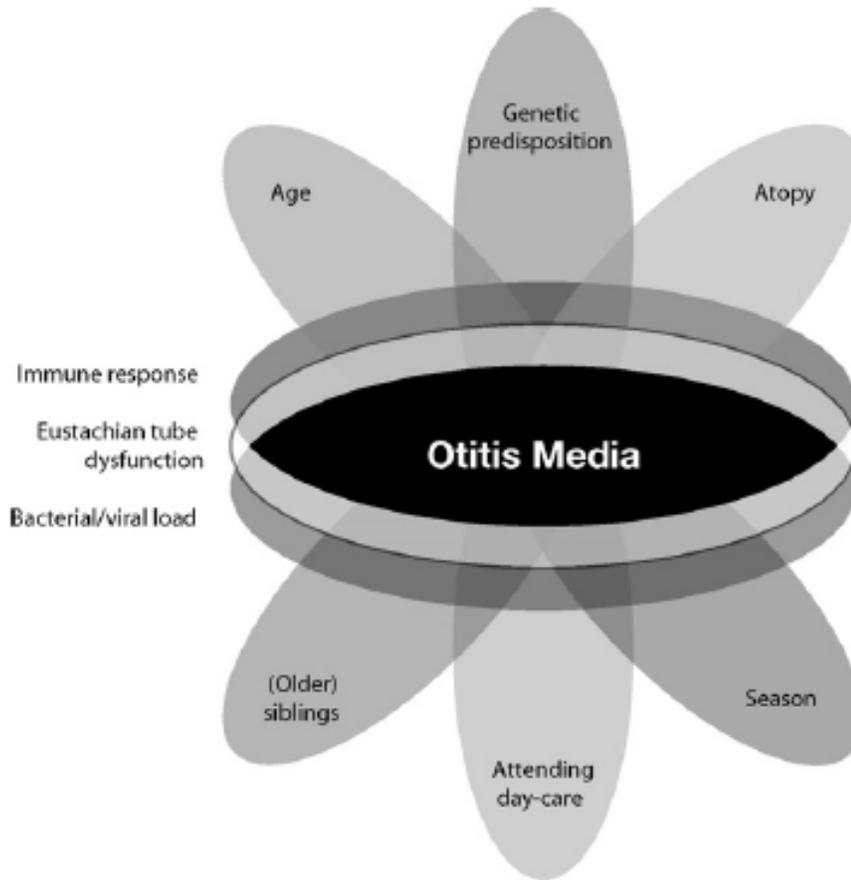


Figure 4 : Facteurs de risque de l'OMA.[65]

Alors que de nombreux chercheurs n'ont jamais démontré d'association entre l'allaitement et l'incidence d'OMA, d'autres ont montré que 3 à 6 mois d'allaitement diminuerait le taux d'OMA de 13% comparé aux enfants nourris à la bouteille [35, 61, 66]. Cet effet serait prolongé pendant 4 à 12 mois suivant l'arrêt de l'allaitement. Les bénéfices de l'allaitement résultent de mécanismes complexes, et plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène: facteurs immunologiques retrouvés dans le lait maternel, développement de la musculature faciale, positionnement différent durant le boire [35, 67]. L'exposition au tabac et à la pollution de l'air augmente le risque d'OMA[61, 68]. Une méta-analyse anglaise démontre un risque relatif d'OMAr de 1.48 lorsqu'un des parents est un fumeur[69]. Brook démontre aussi que les adultes fumeurs ainsi que leurs enfants ont un taux de colonisation bactérienne du nasopharynx plus élevée que chez les non-fumeurs.[70] Une autre étude de Houston montre une association entre les niveaux de

dioxyde de soufre (un marqueur de pollution) et des infections invasives à pneumocoque[71].

L'utilisation d'une suce pourrait résulter en une incidence légèrement plus importante d'OMA (risque relatif (RR) 1.24, intervalle de confiance (IC) à 95% 1.06-1.46)[61, 72, 73]

L'origine ethnique est aussi un facteur influençant le taux d'OMA. Certaines études rapportent que les enfants d'origine noire présenteraient un taux d'incidence d'OMA moindre que les enfants caucasiens[74-76], alors que d'autres ne montrent pas de différence[2, 77]. Par contre, il est accepté que les amérindiens, Inuit et indigènes d'Australie sont plus atteints [78-81]. Chez ces derniers, jusqu'à 40% des enfants souffrent de perforations tympaniques chroniques à l'âge de 18 mois[79].

Les patients appartenant à un milieu socio-économique défavorisé sont probablement plus à risque [35]. Le statut socio-économique englobe plusieurs facteurs indépendants qui affectent le risque d'OMA : l'accessibilité aux soins, prévalence de facteurs de risque (tabagisme parental, boire au biberon), exposition plus importante aux virus et bactéries (garderies, milieu de vie plus encombré). Certaines études suggèrent que les groupes à revenu moyen ou élevé ont des taux d'OMA plus élevés, mais il faut aussi considérer qu'un taux de consultation médicale élevé augmentera certainement le taux de diagnostics positifs.

Une méta-analyse portant sur 22 études a démontré un risque augmenté d'OMA si un autre membre de la famille en souffrait (RR 2.63, 95% CI 1.86-3.72) [82]. En procédant à des études sur des jumeaux, il a été possible de mettre en évidence des facteurs de nature héréditaires dans 72-75% des cas avec une pénétrance variable[83]. Certains facteurs génétiques peuvent être en cause tel que démontré par une étude prospective comparant des jumeaux mono et dizygotes du même sexe chez qui une discordance était plus marquée (0.49% vs 0.04%)[84]. On a même retrouvé une association entre certains polymorphismes codant pour des cytokines pro-inflammatoires génétiques et la susceptibilité aux OMAr.[85-87]

D'autres facteurs tels les saisons (incidence accrue en automne et en hiver), les déficits immunitaires (déficit en IgG ou IgA), les malformations crânio-faciales (fentes palatines, syndrome de Down) ou autres maladies comme la rhinite allergique, la prématurité, le retard de croissance intra utérin (RCIU), le petit poids de naissance et le reflux gastro-oesophagien vont aussi influencer l'incidence et le cours de la maladie[35, 88-90].

Malgré tous ces facteurs de risques identifiés, aucune étude n'a clairement pu établir qu'un changement de facteurs modifiables avait un impact sur l'incidence d'OMA[35].

### **Microbiologie**

Même si l'étiologie bactérienne de l'OMA est bien reconnue mondialement, des virus sont aussi fréquemment isolés lors d'OMA. Dans une série finlandaise portant sur 79 enfants ayant une OMA sur tubes trans-tympaniques, au moins un pathogène respiratoire a été détecté chez 96% des enfants, des bactéries ont été détectées chez 92%, des virus chez 70% et la combinaison bactéries et virus chez 66% [91]. Les mêmes organismes bactériens sont cultivés avec des fréquences remarquablement similaires chez les enfants autour du globe. Les plus fréquents demeurent *Streptococcus pneumoniae* (25-50% des OMA), *Haemophilus influenzae* (15-30%) et *Moraxella catarrhalis* (3-20%), et ce malgré l'introduction du vaccin conjugué pour l'H. Influenzae type B (HiB) et le vaccin conjugué contre le pneumocoque (PCV7) en 2000 [42, 92, 93].

Depuis l'introduction de ces vaccins, les essais cliniques ont démontré une minime réduction de 6% du taux global d'OMA, avec une importante variation des sous-types bactériens isolés. Auparavant, les souches de *S. pneumoniae* fréquemment rencontrées incluaient: 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A, and 9V. Soixante à 70% de ces souches ont été incluses dans le PCV7.[94] Maintenant, on observe une prédominance des souches non-présentes dans le vaccin et souvent plus résistantes.[95, 96] Plus spécifiquement, on note une augmentation du sérotype 19A (non-présent dans le vaccin) qui est à l'origine d'infections des voies respiratoires supérieures agressives, d'OMA récalcitrantes et de mastoïdites coalescentes[97].

Le vaccin pour l'HiB a eu peu d'impact sur le taux d'OMA puisque celles-ci sont surtout associées aux souches non-typables[98]. Environ 30-50% des souches de *H. influenzae* causant des OMA produisent des bêta-lactamases.[34, 93, 99]

Selon deux études prospectives effectuées en communauté, le taux d'OMA à *S. pneumoniae* post-vaccination aurait diminué de 45% à 30%[92, 100] avec un taux de souches vaccinales ayant diminué de 70% à 36%[100]. Dans le même intervalle, on a observé une augmentation du taux d'OMA à *H. influenzae* non-typable de 40-55%[92, 100].

En résumé, la vaccination n'a malheureusement pas été la solution tant attendue pour la prévention des OMAr.

## Prévention

Plusieurs méthodes de prévention ont été essayées par le passé. La communauté scientifique comptait beaucoup sur la vaccination, mais malheureusement les résultats espérés ne se sont pas concrétisés.

L'utilisation de corticostéroïdes en inhalation intra-nasale a été étudiée par un groupe finlandais. Ils ont évalué l'efficacité du propionate de fluticasone en prévention d'OMA chez des enfants atteints d'une IVRS. Leurs résultats démontrent que les stéroïdes ne préviennent pas les OMA et au contraire, peuvent même en augmenter l'incidence lors d'une infection au rhinovirus [101].

L'antibiothérapie prophylactique était largement utilisée auparavant pour la prévention des OMA puisque la littérature à ce moment en supportait les bénéfices [102]. Depuis l'émergence de nouvelles souches bactériennes de plus en plus résistantes, cette pratique a été remise en question. Les bénéfices de l'antibioprophylaxie doivent être mesurés par rapport au risque potentiel de développer une colonisation de bactéries encore plus résistantes. Peu d'études ont évalué les bénéfices de l'antibioprophylaxie depuis l'augmentation de résistances bactériennes et depuis l'instauration du vaccin PCV7 au calendrier régulier d'immunisation.

Une revue Cochrane datant de 2006 a évalué les résultats de l'antibiothérapie prophylactique dans 16 études et sur 1483 enfants [103]. L'antibioprophylaxie die ou BID, chez ces patients, a réduit la probabilité d'OMA de 1.5 épisode par 12 mois de traitement, avec une diminution du risque absolu de 20%. Cinq enfants doivent être traités à long terme pour éviter l'OAM chez l'un d'eux. Par contre, la majorité de ces études ont été complétées avant 1990, chez des populations atteintes de pneumocoque sensible. De plus, les effets sont seulement présents pendant la durée du traitement et disparaissent dès l'arrêt des médicaments.[104] Si l'antibioprophylaxie est considérée, un enfant de moins de 2 ans qui a eu un premier épisode d'OMA avant l'âge de 6 mois et qui a déjà fait plusieurs épisodes avant novembre, qui va à la garderie ou qui a une histoire familiale positive, a plus de chances d'en profiter. [105, 106] Il faut retenir par contre qu'il n'y a pas d'indications cliniques claires recommandant cette pratique en prévention des OMA.

Le xylitol est un alcool utilisé pour sucrer des aliments. Cette molécule a été évaluée en prévention d'OMA dans un essai clinique sur 857 enfants en garderie (entre 2 et 5 ans) randomisés à un groupe xylitol en gomme à mâcher, sirop ou pastille, vs un sirop

contrôle[107]. Le xylitol était administré 5 fois par jour pour une dose totale de 8.4 à 10 mg. Les auteurs ont observé une réduction d'OMA entre 20 et 40% selon les groupes. Le mécanisme d'action est inconnu. Malgré ces résultats prometteurs, cette étude a plusieurs limites. L'étude est faite chez des enfants beaucoup plus âgés que les enfants au pic d'incidence de l'OMAr. L'administration cinq fois par jour n'est pas facilement reproductible, et l'administration de la même molécule trois fois par jour n'a pas démontré d'effet bénéfique[108]. Cette intervention n'est pas non plus avantageuse chez les enfants à haut risque ou porteurs de tubes trans-tympaniques[109] ni lors du début de symptômes d'IVRS[110]. L'effet secondaire principalement observé était la douleur abdominale, surtout chez les enfants des groupes de xylitol en sirop et en pastilles. D'ailleurs, plus d'enfants dans ces groupes se sont retirés volontairement. D'autres études doivent être entreprises pour mieux évaluer les effets de cette molécule[111].

Dans des études animales, l'administration d'oligosaccharides résultait en une inhibition de l'attache des bactéries aux cellules épithéliales et en une diminution de la charge bactérienne en pneumocoque[112-115]. Cependant, l'administration nasopharyngée d'oligosaccharides lors d'un essai clinique randomisé chez des enfants n'a pas permis d'observer un changement de la flore nasopharyngée ou de prévenir les OMA[116].

### **Les irrigations nasales**

Les irrigations nasales sont fréquemment employées comme traitement adjuvant pour les pathologies naso-sinusales [117-120]. La clairance mécanique des sécrétions est souvent proposée comme mécanisme d'action principal. D'ailleurs, notre hypothèse principale repose sur ce principe. L'action mécanique permet de réduire les effets obstructifs de la TE, le reflux de sécrétions vers l'oreille moyenne, et pourrait contribuer à une meilleure ventilation de l'OM.

Cependant, nous sommes confrontés à de plus en plus d'évidence que les irrigations salines n'ont pas qu'une action mécanique. Elles contribuent aussi à la résolution de l'inflammation en réduisant la production d'interleukine 8 par l'épithélium respiratoire[121], à l'augmentation de l'activité ciliaire et de la clairance muco-ciliaire[122], à la clairance d'antigènes et de médiateurs de l'inflammation, tel que des biofilms, et à la protection de la muqueuse sino-nasale[118].

Plusieurs études ont évalué des solutions de tonicité variable [117, 123, 124] et différentes méthodes d'administration [125] avec des résultats controversés. Par exemple, les

irrigations salines effectuées avec des solutions hypertoniques augmentent le transit mucociliaire davantage, mais elles sont aussi plus irritantes pour les muqueuses nasales [117, 123, 124]. Certains auteurs[126] préconisent des irrigations à haut volume alors que d'autres n'ont vu aucune différence entre les différentes options d'administration [125, 127]. En général, les INNS semblent diminuer les symptômes naso-sinusiens et même diminuer l'utilisation d'autres médicaments [120].

Les IVRS et les symptômes naso-sinusiens sont fréquents surtout chez les enfants. Wald et al. a évalué la durée des IVRS acquises en communauté et l'incidence de complications secondaires (otites et sinusites) chez un groupe d'enfants en garderie [128]. Des 2741 infections enregistrées sur une période de plus de 3 ans, 801 (29.2%) ont été compliquées d'une OMA.

L'utilisation d'INNS dans le but de traiter ou de prévenir les symptômes d'IVRS a été étudiée par trois auteurs [124, 127, 129]. Slapak et al.[127] de la République Tchèque ont comparé la résolution des symptômes d'IVRS et de rhinite avec trois modalités d'INNS vs. l'observation chez 401 enfants de 6 à 10 ans. Les INNS ont été effectuées six fois par jour en présence de symptômes et trois fois par jour en prévention, ceci pendant 12 semaines et administrées selon une des trois modalités suivantes: jet moyen, jet doux ou jet doux en formulation double pour irrigation nasale et oculaire. Les symptômes étaient gradés sur une échelle de 1 à 4, où 1 représentait l'absence de symptômes et 4 représentait des symptômes sévères. Leurs résultats ont montré une réduction de la rhinorrhée (1.79 vs. 2.10), de la congestion nasale (1.25 vs. 1.58), du nombre de jours de maladie (31% vs. 75%) et des complications secondaires (8% vs.32%,  $p < 0.05$  pour tous les résultats). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois sous-groupes d'eau saline. Il faut cependant noter que le manque d'insu des médecins quand à l'utilisation d'eau saline par les patients et l'absence d'un critère minimal de signification clinique sont deux limites importantes de cette étude.

Adam et al[124] a évalué la résolution des symptômes naso-sinusiens et la durée de la maladie chez 143 adultes avec une IVRS ou une rhinosinusite aiguë. Cet essai clinique randomisé comprenait trois bras : un groupe de salin hypertonique, un groupe de salin isotonique et un groupe contrôle. Les irrigations étaient effectuées 3 fois par jour à l'aide d'un atomiseur. Aucune différence n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne les critères de jugement principaux (résolution des symptômes et durée de la

maladie). Une sensation de brûlure a été rapportée significativement plus souvent par le groupe de salin hypertonique que isotonique (33% vs. 13%,  $p=0.05$ ).

Finalement, Tano[129], un Suédois, a recruté 69 jeunes circonscrips âgés de 20 ans. Pendant 10 semaines, des vaporisations de salin physiologique ont été effectuées deux fois par jour. Les 10 semaines suivantes constituaient la période d'observation. Les symptômes étaient inscrits dans un journal de bord pour les vingt semaines. La compliance était d'au moins 60% chez 60/69 patients, et leurs données ont été utilisées pour les analyses statistiques. Le traitement proposé a réduit de façon statistiquement significative le nombre de jours avec présence de rhinorrhée ou de congestion nasale (6.4 vs. 11 jours,  $p=0.027$ ) ainsi que le nombre d'épisodes d'IVRS (0.7 vs 1.0,  $p=0.05$ ) lors des traitements prophylactiques.

Il n'y a toutefois pas d'études dans la littérature sur les irrigations nasales dans un contexte de prévention des OMAr.

### Traitement

En se basant sur les dernières recommandations de l'*American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media*[42], la prise en charge de l'OMA se trouve simplifiée à quelques options.

Premièrement, il faut toujours évaluer la douleur lors de l'OMA et offrir un analgésique approprié tel qu'acétaminophène ou ibuprofène. Il est parfois envisageable d'observer un enfant avec une otite non-compiquée selon certains critères: la sévérité de l'otite, la possibilité d'un suivi rapproché, l'âge de l'enfant et la certitude du diagnostic. (Tableau I)

Age	Certain Diagnosis	Uncertain Diagnosis
<6 mo	Antibacterial therapy	Antibacterial therapy
6 mo to 2 y	Antibacterial therapy	Antibacterial therapy if severe illness; observation option* if nonsevere illness
≥2 y	Antibacterial therapy if severe illness; observation option* if nonsevere illness	Observation option*

Tableau I : Critères pour le traitement initial d'une OMA. [42]

Lorsqu'on décide de traiter l'enfant avec des antibiotiques, la première ligne est l'amoxicilline à haute dose (80-90 mg/kg par jour). Dans l'éventualité d'une allergie de type I (anaphylaxie ou urticaire) à la pénicilline, l'azithromycine peut être prescrite. Sinon, plusieurs autres options sont disponibles dont les céphalosporines de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations, le triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), la clindamycine et la clarithromycine.

Après 48-72 heures, s'il n'y a pas de résolution des symptômes, l'enfant doit être réévalué. Il faut éliminer des complications ou une autre pathologie sous-jacente. Si l'otite est encore active, on change d'antibiotique ou on débute l'antibiothérapie si l'enfant était initialement observé. La durée du traitement pour les enfants de moins de 2 ans est de 10 jours. Pour les plus de 2 ans ou pour les otites légères, un traitement de 5 à 7 jours est suffisant.

### **Complications**

Depuis l'introduction des antibiotiques, on a observé un déclin du nombre de complications reliées aux OMA. Auparavant le taux de mortalité secondaire aux complications intra-crâniennes des OMA était rapporté à 76%. Malgré tout, les enfants souffrent toujours de complications sévères qui sont associées à une morbidité et mortalité non-négligeables (Tableau II) [130]. On les divise en général en complications intra-temporales et intra-crâniennes. Il y a 3 mécanismes de propagation possibles : extension directe, thrombophlébite et dissémination hématogène. Les complications extra-crâniennes résultent habituellement d'une infection ou inflammation localisée, découlant ainsi des rapports anatomiques de la caisse du tympan avec les structures avoisinantes. D'autre part, une dissémination hématogène mène plus souvent à des séquelles intra-crâniennes.

Puisque les cellules mastoïdiennes sont directement connectées à l'OM via l'*aditus ad antrum*, la majorité des OMA sont associées à une inflammation mastoïdienne. Dans certains cas, l'infection purulente se transmet à la mastoïde résultant en une ostéite des cellules qu'on appelle mastoïdite. La destruction des parois osseuses des cellules résulte en une mastoïdite coalescente. Dans l'ère pré-antibiotique, l'incidence de mastoïdite nécessitant un traitement chirurgical était de 25-50%. Il est maintenant évalué à moins de 0.1% des cas [7, 131] L'incidence de la mastoïdite à Pneumocoque reste stable malgré l'augmentation de la résistance des antibiotiques. Elle est toutefois fortement associée au sérotype 19. [132] Alors que la mastoïdite est la complication extra-crânienne la plus fréquente, la méningite est son homologue intra-crânien.

<b>Complications intra temporales (extra crâniennes)</b>
Hypoacousie (conductive ou neurosensorielle)
Perforation tympanique
OM chronique avec ou sans cholestéatome
Tympanosclérose
Mastôidite
Pétrosite
Labyrinthite
Paralysie faciale
Granulome à cholestérol
Dermatite eczématoïde infectieuse
<b>Complications intracrâniennes</b>
Méningite
Empyème sous-dural
Abcès cérébral
Abcès épidual
Thrombose du sinus latéral
Hydrocéphalie otitique

Tableau II : Complications des OMA.

### Coûts

Puisque l'OMA est l'infection bactérienne la plus fréquente en pédiatrie, elle est associée à des dépenses faramineuses qui croissent d'année en année. Selon le *Agency for Healthcare Research and Quality* les coûts directs et indirects liés aux OMA en 1995 étaient de 1.96 milliards et 1.02 milliards de dollars respectivement aux Etats-Unis.[133] Selon Bondy, les dépenses nationales liées aux OMA en 1992, chez 52.4 millions d'enfants de moins de 13 ans aux États-Unis, ont été estimées à 4.1 milliards de dollars américains.[38] Klein estime les coûts associés aux otites moyennes aiguës à plus de 5 milliards de dollars aux États-Unis pour l'année 2000[134]. Plus récemment, une étude australienne a estimé les coûts

reliés au traitement de la maladie, excluant les dépenses reliées aux complications ou aux comorbidités, entre 100 et 400 millions de dollars en 2007. [135]

Plus près de chez nous, une étude torontoise a évalué les coûts reliés aux OMA au Canada. Les dépenses totales ont été estimées à 611 millions de dollars en 1994 avec une proportion de coûts directs et indirects de 470.7 millions et 140.3 millions respectivement. Soixante-dix pourcent des dépenses sont attribuées aux enfants de 14 ans et moins.[136]

Le coût moyen pour traiter un épisode d'OMA varie de 108\$ à 1330\$ [60, 137]. Le traitement médical constitue les deux tiers des dépenses alors que le traitement chirurgical donne un bon rapport coût-bénéfice lorsque que ce premier échoue.[138]

La hausse du prix des antibiotiques et des soins de santé en général ainsi que l'augmentation des résistances bactériennes à elles seules peuvent témoigner d'une amplification continuelle des dépenses liées à cette pathologie.

Quant au coût des irrigations, il faudra déboursier en moyenne 10\$ par mois par enfant. En collaboration avec la pharmacie de l'hôpital, nous avons estimé ces coûts en achetant des bouteilles d'eau saline et des flacons applicateurs réutilisables (Annexe 22). Il est possible d'épargner encore plus en préparant l'eau saline pour la semaine selon une recette facile à appliquer: faire bouillir 3 tasses d'eau et rajouter 1 cuillère à table rase de sel. En réutilisant les flacons applicateurs, le coût est presque nul.

Par ailleurs, il ne faut pas sous-estimer l'impact négatif de ces infections à répétition sur la qualité de vie des enfants et de leurs parents. Ces effets sont proportionnels à la sévérité de la maladie[139].

### **Étude Scientifique**

L'OMA est fréquente, elle comporte des complications médicales significatives et elle entraîne des coûts substantiels. Certaines données laissent entendre qu'on pourrait prévenir un certain nombre d'OMA chez les enfants ayant déjà subi plusieurs OMA à l'aide d'irrigations nasales avec un salin. Nous avons donc entrepris un essai clinique randomisé pour vérifier si les irrigations en question sont réellement efficaces pour prévenir des OMA. Le rapport de notre étude est inclus dans les pages qui suivent sous la forme d'un article scientifique qui est présentement en révision.

DEUXIÈME CHAPITRE: ARTICLE

## **Prevention of recurrent acute otitis media with nasal irrigations using a saline solution (PrOMIS): a randomized single-blinded pilot clinical trial**

Marie-France Stephenson\*, M.D., Annie Lapointe§, M.D., M.P.H., Marie-Claude Quintal§, M.D., Thierry Ducruet<sup>^</sup>, M.Sc., Anthony Abela§, M.D., Pierre H Arcand, M.D., Chantal Giguère§, M.D., M.Sc., Issam Saliba§, M.D., Jacques Lacroix†, M.D.

\* Resident, Otolaryngology, Head and Neck Surgery program, Université de Montréal, Montréal, Canada

§ Assistant Professor, Division of Pediatric Otolaryngology, Department of Surgery, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada

† Professor, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>^</sup> Statistician, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada

**Key words** : Acute otitis media, child, nasal irrigations, pediatrics, isotonic saline solution, prevention, randomized controlled trial

**Financial interest disclosure**: We have nothing to declare

### **\*Corresponding Author**

Annie Lapointe, MD, MPH

Sainte-Justine Hospital, Department of Surgery (7e9)

3175 Côte Sainte-Catherine

Montréal, Québec

Canada H3T 1C5

Tel : (514) 345 4857

Fax : (514) 345 4791

## Abstract

**Introduction:** Nasal cavity irrigations with a saline solution are frequently used to prevent recurrent acute otitis media (rAOM) in the pediatric population. However, no published scientific study corroborates or invalidates this practice. We wish to evaluate the efficacy of nasal irrigations in preventing rAOM and assess the actual benefits of this treatment.

**Goals:** The main objective of this study was to determine the efficacy of nasal cavities lavages with an isotonic saline solution to prevent rAOM in a general pediatric population.

**Method:** The study was a pilot randomized controlled clinical trial. All patients with a diagnosis of rAOM adjudicated in our ENT clinic were considered eligible for this study. The patients were randomized in 2 groups. The treatment group proceeded with regular saline water instillations. The control group did not carry out any instillations. The primary outcome of the study was the incidence of rAOM observed during a 3 month period (2 AOM). Secondary outcome was the monthly AOM rate and secondary effects.

**Results:** Between September 2007 and march 2008, we recruited 29 patients. Twelve patients were randomized to the control group: 4 of them had no AOM, 8 had at least one, with 5 of them having 2 AOM episodes. Seventeen patients were randomized to the treatment group: 11 of them had no AOM, 6 had 1 AOM and none had 2 episodes. (Fisher,  $p=0.003$ ) The monthly AOM rate was calculated at 1.08 for the control group and 0.35 for the treatment group. (T-test,  $p=0.02$ ) No side effects were noticed during the study.

**Conclusion:** Saline irrigations are simple, low-cost, accessible, and have few if any side effects. Our results suggest that nasal cavity saline irrigations could effectively prevent rAOM. A larger scale randomized multicentric study is indicated to confirm external validity and to properly assess security issues. ([Controlled-trials.com](http://Controlled-trials.com) [ISRCTN50641733](https://doi.org/10.1186/1745-7244-50641733))

## INTRODUCTION

Acute otitis media (AOM) is the most common bacterial infection and the leading cause of hearing loss in children.[6, 42] Antibacterial therapy is the mainstay of AOM treatment; however, growing concerns about the rising rates of antibacterial resistance and amplified costs of the latest antibacterial agents have focused the attention of the medical community on the need for judicious use of antibacterial agents, new treatment alternatives and preventive measures. [6, 140]

Nasal cavity irrigations (NCI) with a saline solution are frequently employed in the adult population. They are known to reduce post-operative nasal discharge and edema[141], increase mucociliary clearance[122] and are currently accepted as an adjunct treatment for rhino-sinusitis symptoms[117, 142]. In children, NCI provide a flushing action that clears secretions from the naso-pharyngeal airway and the Eustachian tube opening. Regular NCI may contribute to maintaining a better nasopharyngeal hygiene leading to an improved Eustachian tube function and superior middle ear ventilation and possibly preventing recurrent AOM (rAOM). However, no scientific study in the literature assesses the efficacy of such saline irrigations. We therefore conducted a pilot randomized clinical trial to test the efficacy of regular NCI in preventing rAOM.

## METHODS

### *Patients*

Upon protocol approval by our institutional ethics and scientific review board, we recruited patients via the Otolaryngology clinic of our tertiary-care pediatric centre (CHU Sainte-Justine). Written consent by a parent was obtained for all patients.

Children aged between 6 months and 5 years old referred for rAOM by their family physician or pediatrician were consecutively screened by the research nurse. Those who fulfilled rAOM criteria ( $\geq 4$  distinct episodes of AOM within 6 month or  $\geq 6$  episodes of AOM within 1 year) were eligible for consent. The exclusion criteria were chosen to provide a sample representative of the general pediatric population. Therefore, any child with a disease, malformation or syndrome modifying the normal anatomy or physiology of the upper respiratory tract such as Down, Apert, Crouzon, mucopolysaccharidosis, craniofacial, skull base or nose malformations, complete or submucous cleft palate, ciliary

dysfunction, or cranio-cerebral trauma were excluded. Patients with either congenital (according to pediatrician or immunologist) or acquired (HIV, chemotherapy) immunodeficiencies were also excluded. Patients with ear diseases (perforation of the tympanic membrane, cholesteatoma), acute complications of AOM (intra or extracranial) or with a history of ENT surgery (adenoidectomy, tonsillectomy, myringotomy or other) were not eligible. Finally, intra-nasal or systemic corticosteroid use, adenoid or tonsil hypertrophy with suspicion of obstructive apnea, multiple allergies to antibiotics and insufficient comprehension of written or spoken French by parents were also exclusion criteria.

#### *Study design, intervention and co-interventions*

This study is a pilot version of a randomized controlled clinical trial. A complete randomization procedure based on sample size calculations was used to assign patients to the study arms. Physicians, clinical staff and research investigators including the statistician were blinded to the randomization of patients. Only the parents and the research nurse were aware of the group assignments. For three months following randomization, children allocated to the treatment group carried out regular NCI, while those randomized to the control group did not carry out any instillations.

Under the guidance of our research nurse, parents whose children were randomized to the treatment group learned how to appropriately perform NCI on their children. The precise technique is outlined in Appendix 1. Only physiological 0.9% NaCl solution was used, without any additives or preservation agents. Children who were able to blow their nose were instructed to use a vaporiser while others used a dropper. NCI were performed four times daily (breakfast, lunch, supper and bedtime) on a regular basis and six times daily during upper respiratory tract infections. Necessary material was provided to the parents.

Co-interventions employed during the trial included antibiotherapy and myringotomy with tympanostomy. When a diagnosis of AOM was made by a member of the group, antibiotherapy was prescribed according to the clinical practice guidelines provided by the American Academy of Pediatrics[42]. First line therapy consisted of 90mg/kg/day Amoxicillin for 10 days. If the child had already taken antibiotics within the last month, or if treatment had failed after 48-72 hours, second line therapy was indicated and consisted of high dose Amoxicillin with the addition of Clavulanic acid for another 10 days. When a non-type I penicillin allergy was present, Cefprozil was prescribed. If Cefprozil allergy was

present, Clindamycin was given. If a type I penicillin allergy was present, then Clarithromycin was indicated.

In the case of a second treatment failure, a three day treatment with 50 mg/kg/day intravenous (IV) or intra-muscular (IM) Ceftriaxone was the treatment of choice. When Ceftriaxone failed, myringotomy with tympanostomy and culture of middle ear fluid was performed in the operating room.

During the study, these guidelines were followed, However, if a second AOM was diagnosed in the same child within three months, myringotomy and tympanostomy was scheduled.

#### *Baseline assessments and monitoring*

At randomization, parents completed a questionnaire for epidemiologic data and assessment of risk factors. All participants were questioned and examined by one of the six pediatric otolaryngologists working at our institution. A lateral soft tissue X-ray was also obtained to assess the cavum for adenoid hypertrophy.

During the three month study interval, at least two follow-up visits were scheduled. Parents were also instructed to contact the research nurse at the slightest doubt of AOM for an “urgent” appointment. The on-call pediatric ear-nose-throat (ENT) staff was responsible for examining the child under microscope within 24 hours to rule out AOM.

Compliance was monitored with a personal diary system used to record daily NCI and any medication use during the study. Good compliance was defined as saline irrigations carried out four times par day (QID) at least 4 days per week, with a minimum of two NCI per day for the remaining days of the week. If compliance was inadequate, the technique was re-explained, organisational tips were presented and parents were encouraged to continue their efforts. A prescription for NCI use at the daycare was given if necessary to improve compliance.

#### *Outcome measures*

The primary outcome measure was the incidence rate of rAOM during the study period. We follow patients with rAOM (already meeting the indication for tympanostomy tubes) for three months rather than the usual six month period. Henceforth, modified criteria of rAOM (rAOMm) were established, and we defined rAOM as the occurrence of two or more AOM

during a three month period. Favorable outcome was defined as not more than one instance of AOM over the three month interval.

The diagnosis of AOM was made according to the American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians clinical practice guideline on diagnosis and Management of Acute Otitis Media [42]. Three specific criteria are diagnostic: recent and abrupt apparition of signs and symptoms (< 48 h), presence of middle ear effusion as seen on otoscopy (bulging or decreased mobility of the tympanic membrane, air-fluid level or otorrhea) and inflammation of the middle ear (erythema or thickening of the tympanic membrane). All diagnosis of AOM were made by the same oto-rhino-laryngologists (Annie Lapointe, Anthony Abela, Pierre Arcand, Chantal Giguère, Marie-Claude Quintal, Issam Saliba).

Secondary outcome measures included average monthly AOM incidence per child, number of AOM episodes and adverse events occurrence.

#### *Statistical analysis*

We estimated local incidence of rAOM in our population to be around 40%. Reducing this prevalence by 20% clinically represents one less episode of AOM for a child who suffers five episodes yearly. To detect a statistically significant difference of 20% (specifically a decrease in rAOM incidence from 40% to 20%), with a 5% significance level and a power of 80%, 164 patients would need to be recruited. Our target for this 10-20% size pilot clinical trial was then to collect between 17 and 34 patients.

Randomization was based on a list of computer-generated numbers. Sealed envelopes were used to blind the allocation of retained patients: these envelopes were opened only by the research assistant.

Our primary analysis of the primary outcome was conducted with an intention to treat approach, but we also performed a per protocol analysis. We used a Fisher exact test to compare the incidence of rAOM and AOM, and a Student T-test to assess the monthly AOM incidence. We calculated the number needed to prevent one case of rAOM. Data were analyzed with SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Sub-group analysis was not performed in this study because the small number of participants limits its use.

## RESULTS

### *Patients*

Patient recruitment is illustrated in Figure 1. From September 2007 to March 2008, ninety-five consecutive patients were evaluated for rAOM at our clinic (Figure 4). Seventeen (18%) did not meet the inclusion criteria and 20 (21%) met at least one exclusion criteria. Of the remaining 58 patients (61%) eligible for consent, 29 patients (50%) were recruited. We therefore randomly assigned 12 patients to the control group and 17 patients to the treatment group. From those, we observed one patient withdrawal, one lost to follow-up and one protocol violation (antibiotics for an AOM diagnosed by a general practitioner) in each group. With permission, these patients' evolution was monitored using their hospital charts or by telephonic assessment at the end of the intended study period.

Patients' baseline characteristics were compared between the two study groups (Table 1). The patient population was composed of 65% (19/29) male, 90% (26/29) of Caucasian origin with a mean age of 21 months. Thirty-eight percent (11/29) of children presented with mild adenoid hypertrophy at less than 33% of cavum obstruction. Forty-five percent (13/29) had moderate hypertrophy between 33% and 66% and twenty-one percent (5/29) had over 66% cavum obstruction. The majority of children (76% or 22/29) attended daycare with regular presence of more than 6 children. While most characteristics were similar in both groups, some discrepancies must be pointed out. Children in the treatment group were slightly older (26.0 vs 20.8 months), were less likely to be male (59% vs 75%), benefitted from slightly higher familial income (70% vs 50% over 50k) and attended smaller nursery schools (29% vs 8% , size  $\leq 6$ ).

### *Compliance*

Adequate compliance levels were defined as saline irrigations properly carried out 4 times daily for a minimum of 4 days per week, and with minimum twice daily lavages for the remaining days of the week. Parents reported NCI in daily diaries and the compliance level was excellent (100%).

### *Co-intervention*

Co-interventions consisted of antibiotic prescription and myringotomy with tympanostomy. In the control group, seven children were treated for at least one AOM episode during the study. Among the patients who completed the study without any protocol deviations, two children received amoxicillin, four received amoxicillin with clavulanic acid and one

received clarithromycin. As a second line therapy for failure of treatment within 48-72 hours, one child received clarithromycin and another received amoxicillin with clavulanic acid. Five children were diagnosed with a second AOM afterwards and were treated with amoxicillin (2/5), amoxicillin with clavulanic acid (2/5) and clarithromycin (1/5). One child received amoxicillin for an AOM diagnosed outside the study and another received amoxicillin for an AOM episode diagnosed by one of our ENT specialists but was lost to follow-up subsequently. The child in this group who withdrew himself from the study apparently did not suffer from any AOM episode. All these children were included in intention to treat analysis.

In the treatment group, seven children suffered from 1 AOM episode. Five of them were treated as per protocol: four received amoxicillin and the other received amoxicillin with clavulanic acid. One child received amoxicillin with clavulanic acid as a second line therapy for treatment failure. None of them suffered a second episode of AOM. Two children were prescribed antibiotics (amoxicillin for one and unknown for the other) by general practitioners outside the study. Both admitted to consulting outside the study in the observance and parents' opinion questionnaire, but only one of them completed the study and the other was then lost to follow-up. The patient from the irrigation group who withdrew himself from the study also did not suffer from an AOM during the 3 month interval.

Myringotomy and tympanostomy were performed for the five patients in the control group who suffered two distinct episodes of AOM during the study. These patients achieved the primary end points, hence completing the study, and they were not monitored further within the study.

### *Outcome*

Five children suffered two separate episodes of AOM (primary outcome definition) during the study. All five children belonged to the control arm (42%), while no children allocated to saline instillation presented with rOMA (Fisher exact test,  $p=0.003$ ). The relative risk could not be calculated since no events occurred in the treatment group. The absolute risk reduction (ARR) was 42% (95%CI = 16%, 67%) and the number needed to treat (NNT) was three (95%CI = 2, 7). In the control group, 3 patients (25%) had no AOM and 4 patients (33%) had one AOM episode. In the treatment group, 10 children (59%) had no AOM, while 7 patients (41%) had one AOM episode. The monthly AOM rate was 1.08

(SD: 0.90) for the control group and 0.35 (SD: 0.49) for the treatment group (Student t-test,  $p=0.02$ ). Seven distinct AOM infections occurred in the treatment group during the study while 14 infections occurred in the control group in the same period. These numbers don't take into account that after 2 AOM, children were scheduled for myringotomy and tubes and were not monitored within the study anymore. Fifty-nine percent ( $59\% = 10/17$ ) of the children in the treatment did not have an AOM episode while only 25% ( $3/12$ ) children in the control group were free of disease during the study period ( $p=0.002$ ). These results reflect intention to treat analysis (Table2).

Per protocol analysis was performed excluding lost to follow-up children and those with AOM diagnosed by physicians outside the study. Primary outcome was observed in 5/9 (56%) control patients and none of the treatment group patients (Fisher exact test,  $p=0.0016$ ). The absolute risk reduction (ARR) was 56% (95%CI = 15%, 96%) and the number needed to treat (NNT) was two (95%CI=1,7). In the control group, five children suffered two separate episodes of AOM (5/9 or 56%), one patient had one AOM (1/9 or 11%) and three patients (3/9 or 33%) had none, for a total of nine patients. In the treatment group, no child suffered two AOM episodes ( $0/14 = 0\%$ ), 5 children (5/14 or 36%) had one AOM episode, while 9 patients (9/14 or 64%) had none, for a total of fourteen patients. The monthly AOM rate was 1.22 (SD=0.97) for the control group and 0.36(SD=0.49) for the treatment group (Student t-test,  $p=0.03$ ).

All adverse events were monitored throughout the study: upper respiratory tract infection (URTI) with or without fever (treatment group:3, controls:4, total 7 children), gastrointestinal symptoms including vomiting or diarrhea (treatment group:2, controls:3, total 5 children), traumas including cutaneous lacerations, fractures, motor vehicle accidents (treatment group:1, controls:3, total 4 children) pneumonia and bronchiolitis in two different irrigation group children and tonsillitis in one control group patient. No significant side effect specifically linked to the utilization of saline nasal irrigations was noticed.

## DISCUSSION

The results of this pilot randomized clinical trial show a statistically significant decrease in the incidence of rOMA with NCI. All children who reached the primary outcome (2 distinct AOM episodes within 3 months) belonged to the control arm (42%), while all children performing NCI suffered from one episode of AOM or less (Fisher exact test,  $p=0.003$ ). We

attribute these results to both mechanical and anti-inflammatory mechanisms of action of the NCI. AOM is a disease of infancy and childhood, with a peak incidence between 6 and 18 months[49]. Over 70% of patients presented their first AOM during their first year of life and over 90% within 2 years of age [2]. Recurrent AOM (rAOM) affects 20 to 30% of the pediatric population[3]. In the United States, AOM accounts for 13.6 million pediatric office visits annually[143]. Direct costs linked to the treatment of the AOM have been estimated at 1.96 billion dollars in 1995, with an additional 1.06 billion dollars in indirect costs linked to the social burden and to the time off work or school. [138] In 2008 these data have inflated to 5 billion dollars.[60]

According to Rosenfeld [4], rAOM is a disease with a very high rate of spontaneous resolution. His meta-analysis on natural history of otitis media reveals a 41% proportion of complete spontaneous resolution of rAOM and an 80% improvement rate (less than 3 AOM) in children followed for 3 to 24 months after diagnosis. At first glance, these results lead us to believe rAOM is a condition that does not necessarily require treatment since it quite often heals spontaneously. Obviously, it is a pediatric disease and does resolve after some time. However, there are limitations to this study that preclude such interpretation of these results. The data used was published between 1972 and 1997 and dates from a time where treatment regimens were different, an era before widespread antibiotic resistance and multiresistant aggressive germs. The author also doesn't distinguish the diagnosis made by an ENT specialist from that made by a pediatrician or a general practitioner, nor does he distinguish children seen in rural vs urban settings. Our results yield 25% (3/12) complete rAOM resolution and 58% (7/12) improvement in AOM rate. Although these numbers are not as impressive as Rosenfeld's, considering our modest group, our results correlate. Regardless of spontaneous improvement rates, performing simple nasal irrigations yields significant benefits over observation, in a disease with extensive economic and social burden.

Many host-related and environment-linked risk factors for rAOM have been identified. Some are not modifiable such as male gender, prematurity, ethnicity, early occurrence of OM, low socioeconomic status, craniofacial abnormalities, and genetic predisposition (family history of rAOM). Host-related modifiable factors include allergy, gastroesophageal reflux, adenoid hypertrophy and passive smoking during gestation.[144] Environment-linked modifiable factors include breastfeeding, occurrence of upper

respiratory tract infections, day care center attendance, passive tobacco smoke exposition, presence of older children in the house, supine bottle feeding and pacifier usage [61, 84, 144-152]. Contact with other children, either older siblings at home or at daycare, is strongly associated with increased AOM incidence.

The American Academy of Pediatrics (AAP) and American Academy of Family Physicians (AAFP) recommend that clinicians encourage prevention of AOM through educating parents about ways in which to reduce exposure to risk factors. Specifically they mention: attending smaller daycare, reducing exposure to smoke, breastfeeding for at least three months and limiting pacifier usage beyond 6 months.[42] Although the effectiveness of parental education in preventing recurrent AOM has not been proven [144-146, 148, 153, 154], there is little risk of harm.

Several prophylactic measures have been studied. Work on vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* has progressed [155, 156], however, vaccination has produced disappointing results for effectiveness in preventing OM.[157, 158] Although effective in preventing vaccine-serotype pneumococcal otitis media, generalized vaccination trials have led to a marginal 6%-10% overall reduction in clinical AOM incidence and there is some evidence of the emergence of a pneumococcal shift.[158-163] Therefore, large scale use of pneumococcal vaccination (either polysaccharide or pneumococcal conjugate vaccines) is not recommended for the prevention of AOM. [158, 160]

Intranasal administration of corticosteroid sprays in AOM prevention has also been studied. A Finish group looked at the efficacy of intra nasally administered fluticasone propionate in prevention of AOM in children with upper respiratory tract infections (URTI). Their results show that steroid administration does not prevent AOM and may even increase its incidence during rhinovirus infection [101]. Xylitol [107-111] and oligosaccharides [112-115] have also been evaluated in randomized controlled trials but have led to unsuccessful results or have important limitations.

Although previous studies have stated that antibiotic prophylaxis was challenged by relatively small benefits and emerging resistant bacteria [102], a recent Cochrane review, stipulates that for children at risk, prophylactic antibiotherapy reduces the probability of AOM while the child is on treatment. Antibiotics prevented 1.5 episodes of AOM for every 12 months of treatment per child. This study however, presents data from populations

before the era of widespread antibacterial resistance and vaccination.[103] Current clinical guidelines do not recommend this practice.

Therefore, there are still no well recognized treatments for the prevention of rAOM.

AOM pathophysiology in children is linked to suboptimal Eustachian tube (ET) function. At birth, the ET is shorter, narrower and more horizontally positioned (about 10°). These characteristics preclude normal ET functions, namely middle ear protection, pressure equilibration and secretion clearance. (Figure 4) Poor ventilation leads to decreased partial oxygen pressure which results in decreased bactericidal power of polymorphonuclear cells. Obstruction of the ET creates a negative pressure within the middle ear resulting in effusion and aspiration of nasopharyngeal secretions. Impaired clearance results in proliferation bacteria in the middle ear. Conversely, decreased compliance of the ET due to abnormal flaccidity is associated with reflux otitis.[9] ET dysfunction and residual inflammation from past AOM episodes can lead to recurrent episodes of rAOM. There is emerging evidence of the increased presence and density of biofilm in the adenoids and within the middle ear of children with rAOM. Even though throat and middle ear fluid cultures may often be negative, these biofilms have been shown to grow typical AOM bacteria such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. This helps us understand the tendency of AOM to recur. With time the ET matures, grows wider and more angled (about 45°), protecting the middle ear from the harsh nasopharyngeal environment and thereby decreasing AOM incidence.

Saline lavages are frequently employed for a variety of indications as a treatment adjunct for relief of sino-nasal symptoms [117-120]. The aim of NCI in AOM is to mechanically flush nasal and pharyngeal secretions and accompanying inflammatory mediators (especially those remaining near the ET opening). This limits bacterial colonization and growth, allowing for the pharynx to become less of a virulent threat to the middle ear. Subsequent reduced levels of nasopharyngeal inflammation favors a better overall ET function, which may decrease rAOM incidence. Complementary to their mechanical action [126], NCI are thought to improve mucociliary clearance time [122], washout antigens and inflammation mediators, and help protect the nasal mucosa [118] A number of articles comparing different solution tonicities [117, 123, 124] and delivery devices[125] have been published with sometimes controversial results; however, NCI improve symptoms and often decrease the use of prescribed medications[120]. URTI and sinonasal symptoms are frequent complaints especially in children. Wald has looked at duration of community-

acquired viral upper respiratory tract infections and the incidence of subsequent complications (otitis media/sinusitis)[128] Of 2741 respiratory tract infections recorded over a 3-year period, 801 (29.2%) were complicated by otitis media. NCI have been studied in the treatment and prevention of flu symptoms in three different studies [124, 127, 129]. Slapak et al.[127] from the Czech Republic compared flu and rhinitis symptoms resolution with three types of NCI vs. controls in 401 children aged 6 to 10. They found that NCI performed six times per day when symptoms were present and three times per day in prevention, with either high or low volume isotonic solutions, increased the rapidity of nasal symptom resolution during acute illness and also decreased reappearance of rhinitis subsequently. There were no significant differences between the different types of saline irrigations. Adam et al[124] evaluated nasal symptom relief and duration of illness in 143 adults with the common cold or acute rhinosinusitis. This randomized trial compared hypertonic saline vs normal saline or observation. Irrigations were performed 3 times a day with a vaporizer. No differences were observed between the three groups with regards to primary outcome. Significantly more burning sensation was reported in the hypertonic group (33%) than in the isotonic group (13%) with a p-value of 0.05. Although hypertonic saline solutions may have some advantages, such as an increased mucociliary action, their use has led to increased nasal mucosa irritation [117, 123, 124]. Lastly, Tano[129] from Sweden recruited 69 healthy 20 year old military service conscripts. Physiological saline spray was used twice daily for 10 weeks followed by 10 weeks of observation. Symptoms were recorded in a diary for 20 weeks. Compliance during the spray period exceeded 60% for 60/69 patients and their data were used in the statistical calculations. This treatment significantly reduced the number of days with nasal secretions or congestion (6.4 vs. 11 days,  $p=0.027$ ) as well as the number of URTI episodes (0.7 vs 1.0,  $p=0.05$ ).

The present study is the first trial to evaluate saline irrigations in prevention of rAOM.

Saline irrigations constitute a simple, non-invasive and accessible maneuver, with few if any side effects. Most parents who participated to this trial actually commented on the ease of use and great child cooperation with the irrigations. The total cost of four times daily saline irrigations is quite low, estimated at less than 30\$ per child for 3 months (including 3 application bottles and 3 sterile 1 Liter saline bottles). Complete cost effectiveness analysis should be carried out in the near future. In comparison with the potential morbidity of rAOM, benefits from regular saline irrigations prevail over their cost: treating 3 children results in avoiding rAOM in one of them.

Our trial had some limitations. The sample size calculations were based on local expert advice and were therefore approximative. However, we could not find any published data on incidence of rAOM in Canada or effectiveness of saline irrigations to prevent rAOM to help us calculate a precise sample size. Nevertheless, the results of this pilot study will allow us to estimate the incidence of rAOM, the prognosis of spontaneous resolution of rAOM and the efficacy of NSNI in our population. Therefore, sample size calculations for the full study will be more precise. Blinding was done using sealed envelopes, which is not optimal. Some randomization imbalance was observed: we did not include any form of blocked randomization and recruited fewer patients than planned leading to unbalanced groups (17 vs 12) and an asymmetrical risk factor distribution. The small number of patients in this pilot version of the trial lead to a small number of events; none of the 17 patients in the treatment group reached the primary outcome. The results of pilot-trials, though very encouraging, are considered unstable; it will be essential to conduct a large multicentric study to verify these data.

There are also some strengths to our pilot project. Consecutive patients were systematically screened by the same research assistant. Compliance monitoring was based on daily diaries completed by the parents, and they were considered excellent. All diagnosis of AOM were adjudicated by experienced Pediatric ENT specialists kept blinded to the allocation of patients. We believe the results of the study reflect realistic performance of NCI in an average familial household.

## CONCLUSION

Saline irrigations are simple, low-cost, accessible, and have few if any side effects. Our results suggest that appropriately executed nasal cavity saline irrigations could effectively prevent rAOM. These results are very encouraging. However, a larger scale randomized multicentric study is indicated to confirm external validity and to properly assess safety issues.

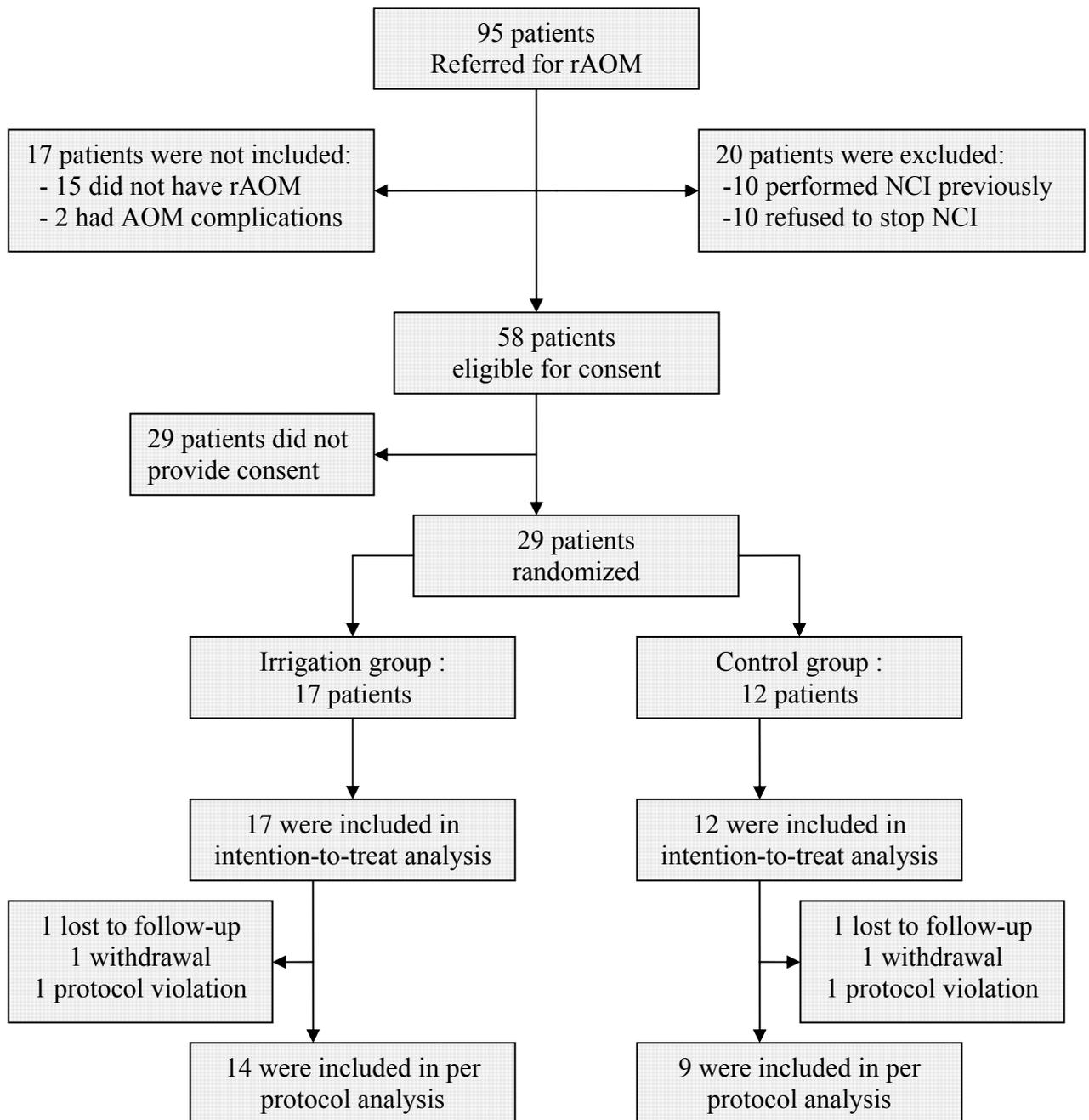
## FIGURE LEGENDS:

Figure 1: Patients flow chart

Table 1: Baseline Characteristics

Table 2 : Results - Intention to treat analysis

Figure 2 : Incidence of AOM



**Figure 1:** Patients flow chart.

Among the 20 patients who met exclusion criteria, the first ten were excluded during the first portion of the study, during which NCI were considered an exclusion criterion. After protocol modification, patients performing NCI had the option to participate if they accepted the possibility of having to stop them. Only one patient accepted to participate with this condition. The parents of the two patients who withdrew themselves accepted that AOM status for the study period was verified by viewing their child's chart or by phoning them directly. Data on lost to follow-up children was included for the duration of participation. Therefore, all children were included in intention to treat (ITT) analysis. rAOM: recurrent acute otitis media; NCI: Nasal cavity irrigations.

<b>Table 1. Baseline Characteristics</b>		
<b>Variable</b>	<b>Irrigation Group (N=17)</b>	<b>Control Group (N=12)</b>
<b>Mean age – months (SD) - range</b>	<b>26.0 (11.6) 10-52</b>	<b>20.8 (5.2) 13-32</b>
<b>Sex – no. (%)</b>		
• <b>Male</b>	<b>10 (59)</b>	<b>9 (75)</b>
• <b>Female</b>	<b>7 (41)</b>	<b>3 (25)</b>
<b>Caucasian origin – no. (%)</b>	<b>15/17 (88)</b>	<b>11/12 (92)</b>
<b>Adenoid Hypertrophy – no. (%)</b>		
• <b>&lt;33%</b>	<b>6 (35)</b>	<b>5 (42)</b>
• <b>33-66%</b>	<b>8 (47)</b>	<b>5 (42)</b>
• <b>&gt;66%</b>	<b>3 (18)</b>	<b>2 (17)</b>
<b>Familial income – no. (%)</b>		
• <b>0-25 000\$</b>	<b>3 (18)</b>	<b>1 (8)</b>
• <b>25 001-50 000\$</b>	<b>2 (12)</b>	<b>5 (42)</b>
• <b>50 001-75 000\$</b>	<b>6 (35)</b>	<b>1 (8)</b>
• <b>&gt; 75 000\$</b>	<b>6 (35)</b>	<b>5 (42)</b>
<b>Age at first AOM – months (SD)</b>	<b>11.1 (6.5)</b>	<b>10.6 (4.2)</b>
<b>Breast feeding – no. (%)</b>		
• <b>&lt; 3 months</b>	<b>10 (59)</b>	<b>7 (58)</b>
• <b>&gt; 3 months</b>	<b>7 (41)</b>	<b>5 (42)</b>
<b>Nursery school – no. (%)</b>		
• <b>Size ≤ 6 children</b>	<b>5 (29)</b>	<b>1 (8)</b>
• <b>Size &gt; 6 children</b>	<b>11 (69)</b>	<b>11 (92)</b>
<b>Presence of siblings – no. (%)</b>	<b>8 (47)</b>	<b>8 (67)</b>
<b>In-house smoke exposition – no. (%)</b>	<b>5/16 (31)</b>	<b>3/11 (27)</b>
<b>Animal exposition – no. (%)</b>	<b>8 (47)</b>	<b>4/11 (36)</b>
<b>Family history of rAOM – no. (%)</b>	<b>9 (53)</b>	<b>5 (42)</b>
<b>Pacifier use – no. (%)</b>	<b>7 (41)</b>	<b>7 (58)</b>
<b>Allergy Symptoms – no. (%)</b>	<b>8 (47)</b>	<b>6 (50)</b>
<b>Vaccination – no. (%)</b>		
• <b>S. pneumoniae</b>	<b>13/15 (87)</b>	<b>7/10 (70)</b>
• <b>H. influenzae</b>	<b>5/16 (31)</b>	<b>4/11 (36)</b>

AOM: Acute otitis media ; rAOM: recurrent acute otitis media.

<b>Table 2. Results - Intention to treat analysis</b>			
<b>Variable</b>	<b>Irrigation Group (N=17)</b>	<b>Control Group (N=12)</b>	<b>p-value</b>
<b><i>Primary outcome</i></b>			
<b>Incidence of recurrent AOM – no. (%)</b>	<b>0</b>	<b>5(42)</b>	<b>0.003</b>
<b>Incidence of AOM – no. (%)</b>			
• patients with 2 AOM	<b>0</b>	<b>5 (42)</b>	<b>0.003</b>
• patients with 1 AOM	<b>7 (41)</b>	<b>4 (33)</b>	
• patients with 0 AOM	<b>10 (59)</b>	<b>3 (25)</b>	<b>0.002</b>
<b>Monthly AOM rate - % (SD)</b>	<b>0.35 (0.49)</b>	<b>1.08 (0.89)</b>	<b>0.02</b>
<b>Other health outcomes – no. (%)</b>			
• AOM complications	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	
• Isolated fever	<b>1 (6)</b>	<b>1 (8)</b>	<b>0.83</b>
• Trauma	<b>1 (6)</b>	<b>3 (25)</b>	<b>0.17</b>
• Other infections (pneumonia, tonsillitis, bronchiolitis, gastroenteritis, SRTI)	<b>6 (36)</b>	<b>7 (58)</b>	<b>0.19</b>

AOM: acute otitis media, SRTI: superior respiratory tract infection

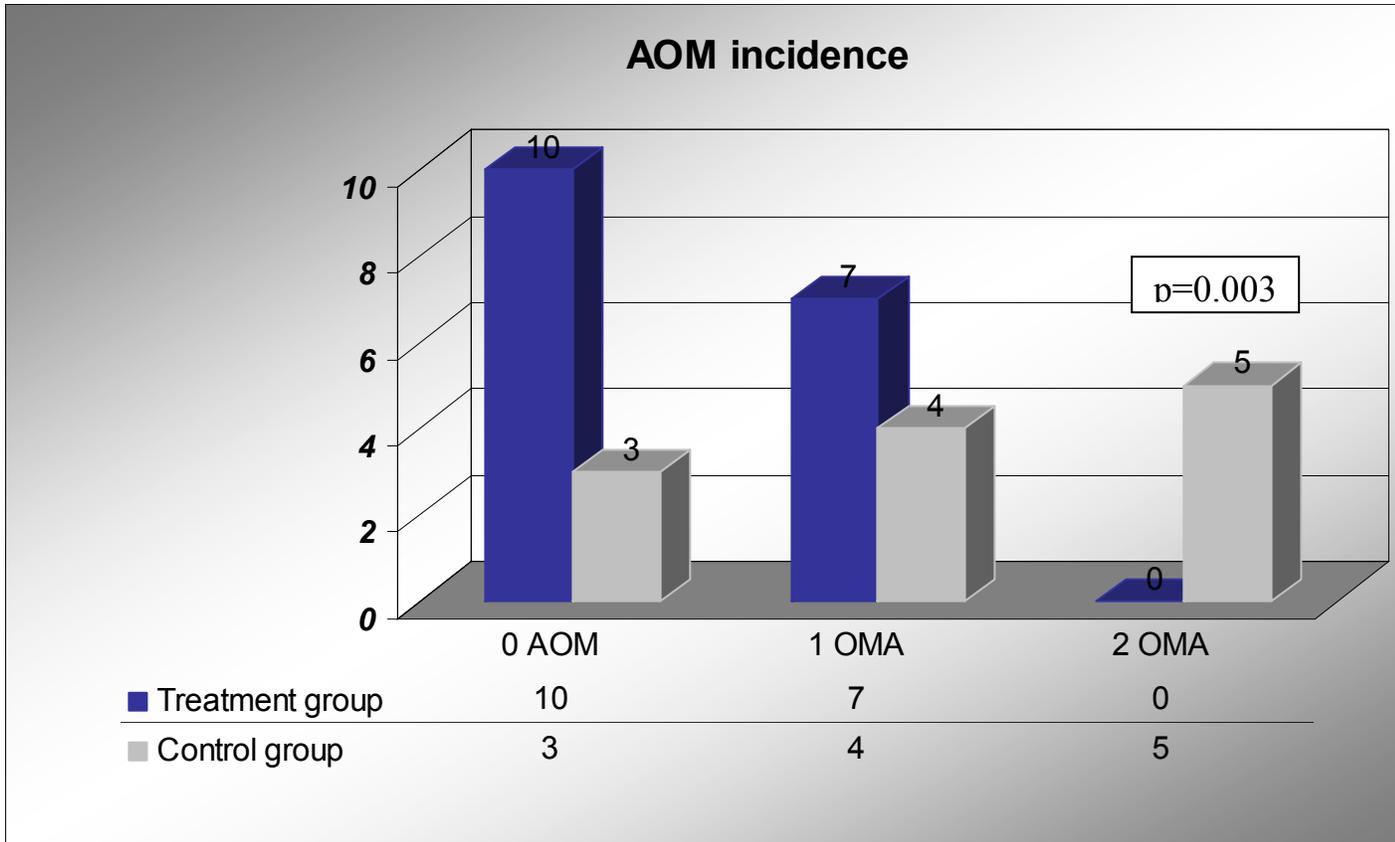


Figure 2 - Incidence of AOM (Intention-to-treat analysis)

TROISIÈME CHAPITRE:  
DISCUSSION ET CONCLUSION

Le but de l'essai clinique randomisé était de vérifier s'il serait possible de déterminer l'efficacité du lavage des cavités nasales par une solution d'eau saline isotonique dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition (OMAr) chez un groupe représentatif d'une population pédiatrique générale. Deuxièmement, nous voulions évaluer la faisabilité organisationnelle d'un tel projet avec une version pilote avant de se lancer dans une étude multicentrique. Dans le contexte d'un projet de maîtrise, ce deuxième volet de l'étude occupait une place importante avec la planification méthodologique et organisationnelle de l'étude ainsi que l'adaptation du protocole au bon déroulement de l'étude. Cette expérience permettra d'optimiser l'implantation de l'étude à grande échelle.

Nous avons choisi de mener un essai clinique randomisé, à simple insu puisque ce devis est l'étalon d'or pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une manœuvre chez une population (annexe 15). Notre étude est enregistrée sur le site de *Controlled trials* (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN50641733>). L'insu des chercheurs a été maintenu en empêchant ceux-ci de savoir à quel groupe le patient était assigné lors des examens de suivi et d'urgence, et a été maintenu jusqu'à l'analyse des résultats finaux en gardant les groupes codifiés.

### **Population étudiée et recrutement**

La population étudiée comprenait tout enfant âgé entre 6 mois et 5 ans moins 1 jour, référé consécutivement pour OMAr et vu en consultation pour la première fois à la clinique d'ORL du CHU Sainte-Justine entre septembre 2007 et mars 2008. En limitant la période de recrutement à ces mois d'automne et d'hiver, et considérant que chaque participant a été suivi pour une période maximale de 3 mois, nous avons évité l'influence de ce facteur de risque environnemental d'OMAr sur les résultats.

Initialement les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Âgé entre 6 mois et 4 ans (inclusivement)
- Patient dont le parent ne fait pas l'irrigation nasale adéquatement ou régulièrement :
  - Quelques gouttes *ou* } pour les 0-2 ans
  - <2 fois par jour *ou* }
  - <4 fois par semaine
  - <5 vaporisations par narine *ou* } pour les 3-5 ans
  - <2 fois par jour *ou* }

- <4 fois par semaine
- OMA récidivantes (selon pédiatre ou médecin généraliste référant):
  - 4 OMA ou plus en 6 mois
  - 6 OMA ou plus en 1 an

Nous avons choisi des enfants de 6 mois à 5 ans puisque c'est le groupe d'âge le plus atteint par la maladie. Au départ, il nous semblait logique de recruter des enfants qui n'effectuaient pas du tout de lavages des cavités nasales pour avoir un groupe uniforme, et pour éviter de faire cesser ces irrigations à un patient qui serait randomisé au groupe contrôle. Nous voulions cibler une population d'enfants atteint d'une maladie suffisamment significative, car ils sont au centre de la problématique des OMA. Cette stratégie avait aussi pour but d'assurer un certain nombre d'événements durant la relativement courte période de l'étude. Puisque les médecins de famille et les pédiatres nous réfèrent habituellement des enfants atteints d'OMAr pour l'installation de tubes, il était logique d'adopter ce diagnostic comme critère d'inclusion.

Contre toute attente, le recrutement s'est avéré être une des tâches les plus difficiles de ce projet. Au départ, nos estimations nous semblaient très réalistes puisque les 6 membres du service ORL voient ensemble une moyenne de 15 consultations par semaine pour cette pathologie durant la période hivernale. Toutefois, beaucoup d'enfants référés ne répondaient pas tout à fait aux critères d'OMAr, se présentant souvent avec 3 épisodes d'OMA en 6 mois ou 4-5 dans la dernière année. Aussi, de plus en plus d'enfants effectuaient déjà la technique d'irrigation d'eau saline, celle-ci étant souvent recommandée par leur pédiatre ou par un médecin lors d'une visite à l'urgence ou au sans rendez-vous pour une OMA. Ceux-ci étaient ainsi exclus du projet d'emblée. Dès décembre, il était évident que le taux de recrutement serait inférieur aux attentes. Nous avons donc entrepris de modifier certains aspects du protocole pour favoriser la participation. Premièrement, les parents qui avaient recours aux irrigations nasales se voyaient maintenant invités à participer, tout en acceptant d'avoir 50% de chances de devoir cesser complètement les irrigations pour une période de 3 mois. Pour palier aux différences liées à ce facteur, il était concevable de stratifier les patients selon leur utilisation antérieure d'eau saline. Le nombre de rencontres prévues au départ pour le suivi s'est aussi avéré un problème; il a été réduit de trois visites mensuelles à 2 rendez-vous espacés de 6 semaines. Pour s'adapter aux difficultés liées à l'absentéisme des parents, nous avons aussi permis aux grands-parents ou

à un proche d'accompagner l'enfant aux rendez-vous en s'assurant de pouvoir rejoindre les parents au téléphone si nécessaire. Ces modifications du protocole et du consentement ont été approuvées par le comité d'éthique à la recherche de notre établissement en décembre 2007. Malgré ces assouplissements, nous n'avons malheureusement pas observé d'augmentation du rythme de recrutement (Tableau III) : en fait, suite aux changements des critères d'inclusion, nous avons recruté un seul enfant qui procédait aux irrigations salines au préalable, et ce jusqu'au terme de l'étude (annexe 13 : critères d'inclusion et d'exclusion).

No du patient	Date de randomisation
1	25 sept 2007
2	2 oct 2007
3	2 oct 2007
4	11 oct 2007
5	11 oct 2007
6	16 oct 2007
7	16 oct 2007
8	16 oct 2007
9	30 oct 2007
10	30 oct 2007
11	15 nov 2007
12	29 nov 2007
13	29 nov 2007
14	4 déc 2007
15	11 déc 2007
16	13 déc 2007
17	18 déc 2007
18	18 déc 2007
19	8 jan 2008
20	8 jan 2008
21	15 jan 2008
22	17 jan 2008
23	22 jan 2008
24	24 jan 2008
25	12 fév 2008
26	21 fév 2008
27	26 fév 2008
28	26 fév 2008
29	6 mars 2008

Tableau III : Rythme de recrutement

Certains auteurs dont l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery(AAO-HNS)[164] recommandent une myringotomie et tympanostomie après 3 épisodes d'OMA en 6 mois ou 4 épisodes en 1 an [165-167]. Nous considérons que ces

enfants ont une maladie suffisamment significative et nous envisageons modifier en conséquence nos critères d'inclusion pour l'étude multicentrique. Ceci permettra d'améliorer notre taux de participation et ainsi faciliter le recrutement.

Nous avons l'intention de comparer les facteurs de risque dans les deux groupes en analysant les données de variables continues avec le test non-paramétrique de Mann-Whitney, et celles de variables catégoriques avec un Chi-carré ou un test de probabilité exacte de Fisher. Lors de la compilation des résultats, plusieurs questionnaires étaient mal remplis ou incomplets. De plus, avec le petit nombre de patients recrutés, nous avons dû restreindre nos analyses. Une comparaison sommaire de ces données, avec les caractéristiques de base des patients, a été effectuée pour dégager les différences significatives entre les deux groupes. *A posteriori*, le questionnaire épidémiologique était trop long et complexe. Plusieurs questions pourraient être coupées pour l'alléger et améliorer la qualité des réponses.

## **Discussion**

### *Résultats cliniques*

Les résultats de notre projet pilote dépassent nos attentes. Tous les enfants qui ont atteint l'issue primaire de l'étude faisaient partie du groupe contrôle; par contre, tous les enfants sous irrigations nasales n'ont pas fait d'OMAr durant l'étude. Ce résultat est statistiquement significatif avec une valeur de  $p=0.003$  (Fisher exact test). Le taux mensuel d'otites par enfant est de 1.08 dans le groupe contrôle, alors qu'il n'est que de 0.35 pour le groupe traitement. (Wilcoxon,  $p=0.02$ ). Le « *number needed to treat* » (NNT) est de 3, ce qui implique qu'en traitant 3 enfants de façon préventive avec les irrigations d'eau saline, nous évitons la survenue d'OMAr chez l'un d'eux. Ceci implique qu'en moyenne, les enfants qui effectuent les irrigations nasales sont assujettis à 2 traitements antibiotiques de moins. Cette simple manœuvre leur permet d'éviter les visites à l'urgence, les retraits de garderie, les coûts associés, l'absentéisme au travail des parents, etc.

Tel que discuté dans la section introduction du présent document, le principal mécanisme d'action proposé des INNS contre l'OMA est la clairance mécanique des sécrétions nasopharyngées. L'action mécanique permet de réduire les effets obstructifs de la TE, le reflux de sécrétions vers l'oreille moyenne, et pourrait contribuer à une meilleure ventilation de l'OM. Les INNS contribuent aussi à la résolution de l'inflammation [121], à

l'augmentation de l'activité ciliaire et de la clairance muco-ciliaire[122], à la clairance d'antigènes et de médiateurs de l'inflammation, tel que des biofilms, et à la protection de la muqueuse sino-nasale[118].

Il est possible qu'il soit essentiel de suivre la technique d'instillation établie par le groupe du CHU Sainte-Justine pour obtenir de bons résultats (annexe 5), mais cela reste à démontrer. Il existe plusieurs sortes de solutions d'eau saline vendues en multiples formats et avec différents modes d'applications. Pour que l'irrigation soit efficace, nous croyons qu'elle doit dégager les sécrétions des cavités nasales. Pour ce faire, il faut une bonne quantité d'eau saline et aussi un bon jet. Les vaporisateurs disponibles sur le marché ne satisfont pas ces critères. Ils ont plutôt tendance à humidifier les cavités sans vraiment les libérer des sécrétions. C'est pourquoi après l'utilisation d'un vaporisateur, il faut se moucher vigoureusement pour bien expulser toutes les sécrétions. Par conséquent, les enfants de moins de 3 ans, en général incapable de se moucher efficacement, devraient plutôt utiliser un compte-goutte. La majorité des enfants qui souffrent d'OMAr font partie de cette catégorie; c'est pourquoi il faut bien vérifier de quelle façon les parents procèdent aux irrigations à la maison. La fréquence des irrigations est aussi importante. Nous recommandons l'application 4 fois par jour au minimum et jusqu'à 6 fois par jour au cours d'un IVRS. Pour les tout petits, le changement de couches est une bonne occasion pour appliquer l'eau saline puisqu'ils sont déjà en bonne position; il en résulte normalement environ 8 applications quotidiennes. Nous avons établi une technique d'irrigation standardisée et nous croyons qu'elle doit être exécutée correctement pour obtenir les résultats escomptés. C'est pourquoi nous insistons pour que la technique soit démontrée sur place dans la clinique d'ORL, puis pratiquée par les parents devant l'infirmière. Ceci permet de vérifier l'intégration de la bonne technique et aussi enlève la crainte des parents pour débiter ce traitement à la maison.

Nous avons surveillé les effets secondaires potentiels chez les enfants lors de l'étude en comptabilisant tout événement rapporté par les parents dans un registre d'effets indésirable dont le sommaire se trouve dans l'annexe 16. À prime abord, il ne semble pas y avoir d'effet secondaire spécifique lié à la manœuvre.

Lorsque nous avons pris connaissance de ces résultats, ils étaient tellement significatifs que nous nous sommes posé la question s'il y avait même lieu de poursuivre avec une grande étude. Par contre, ces résultats proviennent d'un projet pilote, basé sur un petit nombre de patients, avec l'absence d'événements dans le groupe traitement. Nous sommes conscients

que ces données demeurent instables et qu'elles présentent des limitations dont nous discuterons plus loin. Il sera nécessaire de poursuivre avec une étude multicentrique basée sur la même méthodologie pour présenter des résultats plus solides, avec de meilleures données sur la sécurité de la manœuvre, et pour confirmer la validité externe de l'étude.

### *Volet organisationnel*

Dans le but de réaliser une étude structurée, sans faille majeure, et qui se déroule dans plusieurs centres, il était primordial d'élaborer une méthode systématique avec des documents standardisés à remplir ou cocher. De cette façon, on pouvait minimiser les questionnements, éviter les oublis ou les erreurs et faciliter la prise en charge des patients par l'infirmière de recherche. C'est dans cette perspective que nous avons préparé une série de documents standardisés, précédés d'un aide-mémoire (annexe 8) et d'une fiche de recrutement (annexe 1), classifiés d'avance dans une pochette attitrée à chaque patient selon son numéro.

Ces documents sont les suivants :

- Notre copie du consentement signé (annexe 14)
- Le questionnaire épidémiologique (annexe 3)
- Documentation remise
  - Technique, si groupe salin (annexe 4)
  - Journal de bord (annexes 6 et 7)
  - Rappel (annexe 18)
  - Directions (annexe 19)
- Identification et examen initial (annexe 2) et suivi (annexe 10)
- Ordonnances pour la pharmacie (annexe 20)
- Note pour le dossier du patient (annexe 21)
- Compensation financière (annexe 23)
- Observance au traitement et opinion des parents (annexe 9)
- Retrait de l'étude (annexe 11)
- Effets indésirables (annexe 17)

Nous avons planifié des plages horaires de cliniques hebdomadaires dédiées à la recherche. À tour de rôle, le patron attitré prenait en charge les nouveaux cas, les suivis planifiés et les urgences (suspensions d'otites). En dehors de ces moments protégés, le patron présent à la

clinique qui était responsable de faire les consultations, voyait aussi les urgences reliées à l'étude. Ceci permettait d'assurer facilement notre service 24 heures sur 24 durant toute la semaine. La fin de semaine, les patrons de garde étaient responsables d'examiner les enfants avec suspicion d'otite. Les téléphonistes de l'hôpital étaient aussi au courant du déroulement de l'étude et permettaient aux participants de prendre contact avec l'ORL de garde au besoin. Une carte plastifiée en format portefeuille avec les coordonnées de l'équipe de recherche était d'ailleurs remise aux parents à la première visite.

Pour que l'étude se déroule bien, nous comptions sur la participation active de chacun des membres de notre service. Sans cette précieuse collaboration, nous n'aurions pu atteindre ce niveau de qualité des données obtenues.

## **Limites**

### *Randomisation*

Nous avons estimé la taille de l'échantillon nécessaire pour notre étude à l'aide du calcul de puissance (annexe 12). Pour obtenir une différence statistiquement significative de 20%, avec une puissance de 80%, et un niveau de signification de 5%, nous avons évalué qu'il fallait recruter 164 patients au total (82 patients par groupe). Pour un projet pilote, la pratique courante est de recruter 10% à 20% de l'échantillon de l'étude totale, ce qui correspondait à environ 34 patients; on a en plus rajouté 6 patients supplémentaires (20% de l'échantillon du projet pilote) en prévision d'éventuels retraits ou pertes au suivi. Notre randomisation a donc été organisée en fonction d'un recrutement de 40 patients, en utilisant un tableau de nombres générés de façon aléatoire. Au terme de l'étude, nous avons recruté 29 patients au total. En retranchant les 2 retraits et les 2 pertes au suivi, nous nous retrouvons avec des données complètes pour 25 patients ce qui représente 15% de l'échantillon estimé au départ pour l'étude totale. Ceci représente une taille globale acceptable pour un projet pilote, mais puisque notre méthode de randomisation n'incluait pas une stratégie de répartition égale à intervalle (*block randomisation*), nos deux groupes n'ont donc pas été parfaitement balancés (groupe traitement de 17 patients et groupe témoin de 12 patients). Heureusement, nous avons profité du fait que plus de patients ont été randomisés au groupe traitement, mais le contraire aurait bien pu survenir. Également, vers la fin de l'étude il aurait peut-être été possible pour l'infirmière de deviner le groupe d'assignation. Ceci se traduit par une allocation prévisible qui entraîne un biais de sélection. Cette méthode est donc sub-optimale, et s'avèrerait inacceptable pour une étude à

grande échelle. Pour assurer une répartition optimale ou « *allocation concealment* », une randomisation électronique centrale, avec des blocs variables, serait la méthode à préconiser pour la grande étude.

### *Évaluation de la compliance*

La compliance (fidélité) à l'irrigation des cavités nasales ne pouvait être vérifiée qu'à l'aide d'un journal de bord. À tous les jours de l'étude, les parents remplissaient un journal de bord (Annexe 6) afin de vérifier l'utilisation de divers médicaments, produits naturels ou médecines douces (ostéopathie, chiropractie...). Le journal de bord pour les enfants du groupe « irrigation » contenait aussi une grille permettant d'évaluer leur observance journalière à l'utilisation d'eau saline (Annexe 7).

La compliance à l'irrigation des cavités nasales était définie au préalable. La technique décrite précédemment était appliquée 4 fois par jour pour un minimum de 4 jours par semaine, les autres journées avec un minimum de 2 fois par jour, et ce à toutes les semaines. Si la compliance était jugée inadéquate lors de la première visite de contrôle, la technique était réexpliquée et les parents étaient encouragés à accroître leurs efforts. Par contre, une compliance inadéquate était considérée une déviation de protocole. À noter que les enfants randomisés au groupe contrôle qui effectuaient des irrigations d'eau saline étaient aussi considérés non-compliants.

La compliance durant l'étude s'est avérée excellente. Il est possible que les parents aient vraiment suivi le protocole à la lettre. On peut tout de même se poser la question si ceci représente vraiment la réalité. Il est évidemment très facile de cocher les cases appropriées du journal de bord pour éviter de se faire pointer du doigt. Nous avons réfléchi à la possibilité de récupérer les bouteilles de salin pour en calculer l'utilisation, mais nous nous sommes rapidement ravisés puisque cette méthode, très peu précise, complique davantage le processus (oubli des bouteilles, considérations des dégâts d'eau et des vidanges des flacons applicateurs, etc). Peu importe l'utilisation officiellement inscrite dans les journaux de bords, nos résultats reflètent l'utilisation moyenne des irrigations à domicile, et ils ont tous été compilés en analyse par intention de traiter.

Cette étude vise à évaluer une manœuvre (les irrigations) dont l'exécution n'est pas facilement évaluable. Nous reconnaissons cette limitation, mais nous ne croyons pas que ceci influence la valeur de nos résultats à ce point.

### *Déviations de protocole*

Une autre limitation de l'étude était la facilité avec laquelle les participants pouvaient dévier du protocole. Une déviation de protocole était constatée si:

- Les parents étaient non-compliants aux irrigations ou à l'abstention d'irrigation (pour le groupe contrôle)
- Les patients avaient consulté ou recevaient une antibiothérapie pour une OMA diagnostiquée par un médecin non-relié à l'étude

Le critère de jugement principal de l'étude était dépendant du diagnostic d'otite effectué durant l'étude. Un point fort de notre étude était d'ailleurs la précision du diagnostic effectué uniquement par des spécialistes en ORL pédiatrique. Par contre, si les enfants consultaient ailleurs, nous ne pouvions plus juger de la précision du diagnostic. Il va de soit que nous avons tenté par tous les moyens de faciliter aux participants l'accès à un médecin si le besoin s'en faisait sentir.

Pour éviter le plus possible les déviations de protocole, à chaque visite, nous remettions de la documentation écrite: la technique d'irrigation (annexe 5) si nécessaire, la feuille de rappel pour la prochaine visite avec les numéros de téléphone en cas de problème (annexe 18). Aussi une note était temporairement insérée dans le dossier médical pour aviser d'autres professionnels de l'implication de l'enfant dans l'étude (annexe 21). Les téléphonistes recevaient la liste des patients actifs à chaque semaine, pour permettre à ceux-ci de facilement rentrer en contact avec l'ORL de garde. Une feuille d'ordonnances (20) était télécopiée à la pharmacie pour faire préparer les bouteilles de solution saline. De cette façon, le temps d'attente des parents était réduit au minimum. De plus, une compensation monétaire de 12\$ était accordée pour les frais de stationnement ou de déplacement lors des suivis (annexe 23).

Trois enfants ont été traités par des médecins en dehors de l'étude: un du groupe contrôle, et deux du groupe salin, dont un qui a été perdu au suivi. Lorsque nous avons été mis au courant de ces traitements, nous avons vérifié avec le médecin sa certitude diagnostique d'OMA. Les deux omnipraticiens rejoints ont confirmé avoir une confiance diagnostique de près de 100%. Nous avons donc inclus ces épisodes dans les résultats finaux de l'analyse par intention de traiter.

### **Pertinence de l'étude pilote**

Il est clair que l'étude pilote dans ce contexte s'est avérée indispensable. Nous avons pu vérifier la faisabilité et améliorer le déroulement de l'étude pilote en s'ajustant au fur et à mesure lors de la version pilote. L'expérience acquise permettra d'optimiser l'essai clinique multicentrique que nous souhaitons entreprendre.

Nous avons vécu des difficultés inattendues lors du recrutement, et il se peut que nos attentes aient été trop optimistes à ce sujet. Par ailleurs, la méthode de dépistage des patients nous semble adéquate. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été modifiés et sont maintenant clairs et moins restrictifs. La fidélité (la compliance) à la manœuvre est excellente. Le nombre de patients perdus est faible (4/29 ou 13.8%) et ne met pas l'étude en péril. On parvient facilement à évaluer la variable dépendante principale, même si elle a brillé par son absence au sein du groupe traitement. Nous avons obtenu un aperçu très encourageant de l'impact du traitement. Une analyse coût-efficacité pourrait aussi compléter nos données.

Nous considérerons qu'il est approprié de faire une demande de fonds particulière pour un essai clinique de plus grande envergure puisque les résultats statistiques et organisationnels obtenus laissent croire que l'étude en question est réalisable et que les résultats obtenus pourraient avoir un impact clinique, social et économique considérable.

### **Impact**

Beaucoup de parents nous ont déclaré voir une amélioration considérable chez leurs enfants après l'instauration d'irrigations nasales régulières dans leur routine quotidienne. Nous pouvons maintenant leur répondre que les résultats préliminaires de notre étude laisseraient croire que les irrigations peuvent en effet diminuer l'incidence d'OMAr.

Les résultats de cette étude sont extrêmement pertinents puisqu'ils concernent l'une des pathologies auxquelles les pédiatres, généralistes et oto-rhino-laryngologistes sont le plus fréquemment confrontés autour du globe. De précieuses minutes de temps clinique au CHU Sainte-Justine sont consacrées lors de la consultation à l'enseignement de l'hygiène nasale avec l'eau saline. Cela est-il justifié? Nous nous devons maintenant de poursuivre nos efforts pour confirmer hors de tout doute les bienfaits de ce traitement. Nous pourrions alors inclure cette pratique dans la prise en charge d'un enfant qui se présente pour OMAr.

L'approche clinique à ce problème sera améliorée en permettant au médecin de faire non seulement un counselling avisé sur l'importance de l'irrigation des cavités nasales avec

l'eau saline dans la prévention de l'OMAr, mais aussi de fournir la technique adéquate et la fréquence appropriée à utiliser pour parvenir à ces résultats. Si malgré cette hygiène nasale adéquate l'enfant souffre toujours d'OMAr, le généraliste ou le pédiatre saura qu'une consultation en ORL est justifiée. L'ORL, sachant que la prévention de l'OMAr a déjà été maximisée, envisagera plus rapidement un traitement chirurgical et les délais de traitement seront évités. Les résultats de ces recherches seront facilement applicables en dehors du contexte de l'étude puisque la technique d'instillation nasale étudiée est simple, bien tolérée, facilement enseignable et aisément acceptée et utilisée par les parents que nous voyons déjà en consultation. Pour ces mêmes raisons, elle sera facilement applicable pour cette même pathologie dans le pays, en Amérique du Nord, et même à travers le monde.

Suite à l'application de cette manœuvre préventive, on pourrait espérer voir une diminution des consultations médicales pour OMA à l'urgence ou pour OMAr en ORL, et à une diminution des interventions chirurgicales pour traiter ces pathologies. À plus long terme, des recommandations provinciales ou nationales pourraient être émises et éventuellement mener à une meilleure santé de nos enfants, à un désengorgement des urgences, cabinets et cliniques externes et à une diminution des dépenses de santé liées à cette pathologie.

### **Transfert des connaissances**

Les résultats de l'étude ont déjà été diffusés dans le cadre de différentes conférences à l'intérieur et à l'extérieur de l'hôpital: aux Entretiens ORL de l'Université de Montréal en avril 2007, à l'intention des médecins-chercheurs de l'hôpital lors de la réunion du MERC (« Mouvement d'épidémiologie en Recherche Clinique ») en juin 2008, au colloque du centre de recherche de Sainte-Justine le 12 juin 2008, au Congrès de l'Association d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale du Québec le 14 septembre 2008 à Québec et lors du volet pédiatrique du congrès canadien d'ORL à Halifax en mai dernier. Une publication des résultats dans un journal scientifique maximisera la communication.

Ce projet de recherche intéresse quiconque voit des enfants en consultation pour un problème ORL: généralistes, pédiatres et ORL. Le matériel d'enseignement de la technique d'hygiène nasale a déjà été développé par Dr Quintal, ORL pédiatrique et professeure adjointe de clinique au Département de Chirurgie de l'Université de Montréal. Des séances de formation pourront être facilement données aux infirmières de l'urgence et des étages ou aux médecins, à la demande. Dr Quintal travaille également avec la Direction de la Santé Publique du Québec pour la rédaction du livret *Mieux vivre avec votre enfant*, dans lequel

elle a déjà fait inclure la technique d'hygiène nasale. Les résultats de l'étude pourront facilement y être soulignés en recommandations plus spécifiques pour les parents.

En résumé, notre auditoire est vaste et il pourra être informé de plusieurs façons sur les trouvailles de notre recherche dans le but de modifier avantageusement l'approche clinique de ces pathologies. L'exposition itérative aux résultats de notre étude ainsi que l'enseignement pratique de la technique maximiseront l'intégration de ces concepts dans la pratique quotidienne des nombreuses consultations pour OMAr.

### **Conclusion**

L'OMA est l'infection bactérienne la plus fréquente chez l'enfant. Jusqu'à présent, il n'existe pas de moyen préventif efficace contre cette pathologie. Les données de notre étude pilote démontrent que le lavage des cavités nasales à l'aide d'une solution d'eau saline isotonique pourrait être efficace dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition (OMAr). Ces résultats vont aider à planifier et réaliser une étude multicentrique à grand échelle sur le même format que cette version pilote. Celle-ci pourra confirmer les résultats actuels, vérifier la validité externe de l'étude et les questions de sécurité liés aux irrigations salines. Finalement, nous pourrons établir plus clairement la place de ces irrigations dans la prise en charge des OMAr.

## RÔLE DE MARIE-FRANCE STEPHENSON

Sous la guidance de Dr Annie Lapointe, Marie-France Stephenson a rempli les tâches suivantes: rédaction et amendements du protocole de recherche et de toutes ses annexes; soumissions au comité d'éthique; surveillance de la bonne marche de l'étude incluant support aux ORL participants et à l'infirmière de recherche; choix des formats et coordination de la distribution de l'eau saline via la pharmacie de l'hôpital, création et validation des formulaires d'annotation (case report form); création et validation de la base de données; entrée et validation des données; analyse statistique; rédaction de l'article scientifique et du mémoire de maîtrise.

## QUATRIÈME CHAPITRE: BIBLIOGRAPHIE

1. Teele DW, K.J., Rosner BA, et al., *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study.* J Infect Dis 1989. **160**: p. 83.
2. Paradise J L, et al., *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life.* Pediatrics, 1997. **99**(3): p. 318-33.
3. Pichichero M E, *Recurrent and persistent otitis media.* Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(9): p. 911-6.
4. Rosenfeld R M and Kay D, *Natural history of untreated otitis media.* Laryngoscope, 2003. **113**(10): p. 1645-57.
5. Bonfils P and Chevalier J-M, *Anatomie ORL.* 2001, Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
6. Cummings, *Otolaryngology: Head & Neck Surgery.* 4th ed. Vol. 4. nov 2004: Mosby. Chapter 200.
7. Lee K J, *Essentials Otolaryngology Head and Neck surgery.* 9th edition ed. 2008: McGraw Hill.
8. Sade J, *Pathology and pathogenesis of serous otitis media.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1966. **84**: p. 297-305.
9. Corbeel L, *What is new in otitis media?* Eur J Pediatr, 2007. **166**(6): p. 511-9. .
10. Paradise JL, *Otitis media in infants and children.* Pediatrics, 1980. **65**: p. 917-943.
11. Bluestone CD, et al., *Pediatric Otolaryngology.* 2002.
12. Segal N, et al., *Acute otitis media caused by Streptococcus pyogenes in children.* Clin Infect Dis., 2005. **41**(1): p. 35-41.
13. Leibovitz E, et al., *Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(5): p. 381-4.
14. Kania, R.E., et al., *Characterization of mucosal biofilms on human adenoid tissues.* Laryngoscope, 2008. **118**(1): p. 128-34.
15. Zuliani, G., et al., *Biofilm density in the pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 2009. **118**(7): p. 519-24.
16. Allegrucci, M., et al., *Phenotypic characterization of Streptococcus pneumoniae biofilm development.* J Bacteriol, 2006. **188**(7): p. 2325-35.
17. Murphy, T.F. and C. Kirkham, *Biofilm formation by nontypeable Haemophilus influenzae: strain variability, outer membrane antigen expression and role of pili.* BMC Microbiol, 2002. **2**(7): p. 7.
18. Gallaher, T.K., et al., *Identification of biofilm proteins in non-typeable Haemophilus Influenzae.* BMC Microbiol, 2006. **6**(65): p. 65.
19. Pearson, M.M., et al., *Biofilm formation by Moraxella catarrhalis in vitro: roles of the UspA1 adhesin and the Hag hemagglutinin.* Infect Immun, 2006. **74**(3): p. 1588-96.
20. Starner, T.D., et al., *Haemophilus influenzae forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(2): p. 213-20.
21. West-Barnette, S., A. Rockel, and W.E. Swords, *Biofilm growth increases phosphorylcholine content and decreases potency of nontypeable Haemophilus influenzae endotoxins.* Infect Immun, 2006. **74**(3): p. 1828-36.

22. Bouchet, V., et al., *Host-derived sialic acid is incorporated into Haemophilus influenzae lipopolysaccharide and is a major virulence factor in experimental otitis media*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(15): p. 8898-903.
23. Daines, D.A., et al., *Haemophilus influenzae luxS mutants form a biofilm and have increased virulence*. Microb Pathog, 2005. **39**(3): p. 87-96.
24. Ehrlich, G.D., et al., *Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media*. JAMA, 2002. **287**(13): p. 1710-5.
25. Hall-Stoodley, L., et al., *Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media*. JAMA, 2006. **296**(2): p. 202-11.
26. Hong, W., et al., *Phosphorylcholine decreases early inflammation and promotes the establishment of stable biofilm communities of nontypeable Haemophilus influenzae strain 86-028NP in a chinchilla model of otitis media*. Infect Immun, 2007. **75**(2): p. 958-65.
27. Jurcisek, J., et al., *Role of sialic acid and complex carbohydrate biosynthesis in biofilm formation by nontypeable Haemophilus influenzae in the chinchilla middle ear*. Infect Immun, 2005. **73**(6): p. 3210-8.
28. Swords, W.E., et al., *Sialylation of lipooligosaccharides promotes biofilm formation by nontypeable Haemophilus influenzae*. Infect Immun, 2004. **72**(1): p. 106-13.
29. Bakaletz, L.O., *Bacterial biofilms in otitis media: evidence and relevance*. Pediatr Infect Dis J, 2007. **26**(10 Suppl): p. S17-9.
30. Slinger, R., et al., *Multiple combination antibiotic susceptibility testing of nontypeable Haemophilus influenzae biofilms*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006. **56**(3): p. 247-53.
31. Alper CM, Winther B, and Mandel EM, *Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **135**(17).
32. Winther B, Alper CM, and M. EM, *Temporal relationships between colds, upper respiratory viruses detected by polymerase chain reaction, and otitis media in young children followed through a typical cold season*. Pediatrics, 2007: p. 119:1069.
33. Revai K, Mamidi D, and C. T, *Association of nasopharyngeal bacterial colonization during upper respiratory tract infection and the development of acute otitis media*. Clin Infect Dis., 2008. **46**(e34).
34. Rovers MM, et al., *Otitis media*. Lancet 2004: p. 363:465.
35. Daly KA and Giebink GS, *Clinical epidemiology of otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2000. **19**(5 Suppl): p. S31-6.
36. Wald ER, *To treat or not to treat*. Pediatrics, 2005. **115**(4): p. 1087-9.
37. Hoberman, A., et al., *Treatment of acute otitis media consensus recommendations*. Clinical Pediatrics, 2002. **41**(6): p. 373-90.
38. Bondy J, et al., *Direct expenditures related to otitis media diagnoses: extrapolations from a pediatric medicaid cohort*. Pediatrics, 2000. **105**(6): p. E72.
39. Heikkinen T and Ruuskanen O, *Signs and symptoms predicting acute otitis media*. Arch Pediatr Adolesc Med, 1995. **149**(1): p. 26-9.
40. Berkun Y, et al., *Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties*. Arch Dis Child, 2008. **93**(8): p. 690-4.
41. Pichichero ME, *Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy*. Am Fam Physician, 2000. **61**(7): p. 2051-6.

42. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis, M., *Diagnosis and management of acute otitis media*. Pediatrics, 2004. **113**(5): p. 1451-65.
43. Kontiokari T, et al., *Symptoms of acute otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1998. **17**(8): p. 676-9.
44. Hayden G F and Schwartz R H, *Characteristics of earache among children with acute otitis media*. Am J Dis Child, 1985. **139**(7): p. 721-3.
45. Niemela M, et al., *Lack of specific symptomatology in children with acute otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1994. **13**(9): p. 765-8.
46. Uhari M, Niemela M, and H. J, *Prediction of acute otitis media with symptoms and signs*. Acta Paediatr, 1995. **84**(1): p. 90-2.
47. Pukander J, *Clinical features of acute otitis media among children*. Acta Otolaryngol, 1983. **95**(1-2): p. 117-22.
48. Teele DW, et al., *Otitis media in infancy and intellectual ability, school achievement, speech, and language at age 7 years. Greater Boston Otitis Media Study Group*. J Infect Dis 1990. **162**(3): p. 685-94.
49. Donaldson John, *Middle Ear, Acute Otitis Media, Medical Treatment*. eMedicine, 2008.
50. Pelton Stephen I, *Otitis media: re-evaluation of diagnosis and treatment in the era of antimicrobial resistance, pneumococcal conjugate vaccine, and evolving morbidity*. Pediatric Clinics of North America, 2005. **52**(3): p. 711-28.
51. Takata G S, et al., *Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion*. Pediatrics, 2003. **112**(6 Pt 1): p. 1379-87.
52. Block S L, P.M.E., McLinn S, Aronovitz G, Kimball S, *Spectral gradient acoustic reflectometry: detection of middle ear effusion in suppurative acute otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1999. **18**(8): p. 741-4.
53. Chianese J, et al., *Spectral gradient acoustic reflectometry compared with tympanometry in diagnosing middle ear effusion in children aged 6 to 24 months*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(9): p. 884-8.
54. Kimball S, *Acoustic reflectometry: spectral gradient analysis for improved detection of middle ear effusion in children*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1998. **17**(6): p. 552-5; discussion 580.
55. Finitzo T, et al., *Tympanometry and otoscopy prior to myringotomy: issues in diagnosis of otitis media*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1992. **24**(2): p. 101-10.
56. Lampe R M and Schwartz R H, *Diagnostic value of acoustic reflectometry in children with acute otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1989. **8**(1): p. 59-61.
57. Bauchner H, et al., *Effectiveness of Centers for Disease Control and Prevention recommendations for outcomes of acute otitis media*. Pediatrics, 2006. **117**(4): p. 1009-17.
58. Saeed K, C.C., McCormick DP, Chonmaitree T, *Otoscopic and tympanometric findings in acute otitis media yielding dry tap at tympanocentesis*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2004. **23**(11): p. 1030-4.
59. Lim DJ, Bakaltez LO, and DeMaria TF, *Recent advances in otitis media: proceedings of the fifth international symposium*. Decker, 1993. **41**(5).
60. Rovers M M, *The burden of otitis media*. Vaccine, 2008. **26 Suppl 7**: p. G2-4.
61. Uhari M, Mantysaari K, and N. M, *A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media*. Clinical Infectious Diseases, 1996. **22**(6): p. 1079-83.

62. Dewey C, Midgeley E, and Maw R, *Relationship between otitis media with effusion and contact with other children in a british cohort studied from 8 months to 3 1/2 years. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2000. **55**(1): p. 33-45.
63. Rovers MM, et al., *Day-care and otitis media in young children: a critical overview. Eur J Pediatr*, 1999. **158**(1): p. 1-6.
64. Wald ER, D.B., Byers C, Guerra N, Taylor F *Frequency and severity of infections in day care. J Pediatr*, 1988. **112**(4): p. 540-6.
65. Bluestone C D, *Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube. Pediatr Infect Dis J*, 1996. **15**(4): p. 281-91.
66. Ip S, Chung M, and Raman G, *Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries*, in *Evidence Report/Technology Assessment No. 153. AHRQ Publication No. 07-E007*. 2007, Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD
67. Paradise JL, Elster BA, and Tan L *Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. Pediatrics*, 1994. **94**(6 Pt 1): p. 853-60.
68. DiFranza JR and Lew RA, *Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. Pediatrics*, 1996(97): p. 560-8.
69. Pediatrics, A.A.o., *Committee on Environmental Health: Ambient air pollution: respiratory hazards to children. Pediatrics*, 1993. **91**(6): p. 1210-3.
70. Brook, I. and A.E. Gober, *Recovery of potential pathogens in the nasopharynx of healthy and otitis media-prone children and their smoking and nonsmoking parents. Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008. **117**(10): p. 727-30.
71. Kim PE, et al., *Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis*, 1996. **22**(1): p. 100-6.
72. Niemela M, Uhari M, and Mottonen M, *A pacifier increases the risk of recurrent acute otitis media in children in day care centers. Pediatrics*, 1995. **96**(5 Pt 1): p. 884-8.
73. Uhari M, et al. *Pacifier as a risk factor for acute otitis media. in Seventh International Symposium on Recent Advances in Otitis Media*. 1999. Fort Lauderdale, FL.
74. Marchant CD, et al., *Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. J Pediatr*, 1984. **104**(6): p. 826-31.
75. Shurin PA, et al., *Persistence of middle ear effusion after acute otitis media in children. N Engl J Med*, 1997(330): p. 1121-3.
76. MacTurk RH, et al. *Risk factors for frequent ear infections in US children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHAMES III). in Seventh International Symposium on Recent Advances in Otitis Media*. 1999. Fort Lauderdale, FL.
77. Casselbrant ML, Mandel EM, and Kurs-Lasky M, *Otitis media in a population of black American and white American infants, 0-2 years of age. Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1995. **33**: p. 1-16.
78. Bluestone CD, *Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1998. **42**(3): p. 207-23.
79. Morris PS, et al., *Otitis media in young Aboriginal children from remote communities in Northern and Central Australia: a cross-sectional survey. BMC Pediatr*, 2005. **20**(5).

80. Homoe P, Christensen RB, and Bretlau P, *Prevalence of otitis media in a survey of 591 unselected Greenlandic children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1996(36): p. 215-30.
81. Singleton, R.J., et al., *Trends in otitis media and myringotomy with tube placement among American Indian/Alaska native children and the US general population of children*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(2): p. 102-7.
82. Uhari M, M.K., Niemela M *A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media*. Clin Infect Dis., 1996. **22**(6): p. 1079-83.
83. Kvaerner KJ, et al., *Distribution and heritability of recurrent ear infections*. Ann Otol Rhino Laryngol, 1997(106): p. 624-32.
84. Casselbrant, M.L., et al., *The heritability of otitis media: a twin and triplet study*. JAMA, 1999. **282**(22): p. 2125-30.
85. Patel JA, et al., *Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media*. Pediatrics, 2006. **118**(6): p. 2273-9.
86. Emonts M, et al., *The 4G/4G plasminogen activator inhibitor-1 genotype is associated with frequent recurrence of acute otitis media*. Pediatrics, 2007. **120**(2): p. 317-23.
87. Emonts M, et al., *Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media*. Pediatrics, 2007. **120**(4): p. 814-23.
88. Engel J, et al., *Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy-born versus high-risk-born infants*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1999(47): p. 243-51.
89. Nalluswami K, et al., *Very low birth weight (VLBW) infants are at increased risk for frequent ear infections*. Am J Epidemiol 1998. **147**(s16).
90. Kvaerner KJ, et al., *The relationship between otitis media and intrauterine growth: a co-twin study*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1996(37): p. 217-25.
91. Ruohola A, et al., *Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(11): p. 1417-22.
92. Casey JR and Pichichero ME, *Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2004. **23**(9): p. 824-8.
93. Pichichero ME, et al., *Pathogens causing recurrent and difficult-to-treat acute otitis media, 2003-2006*. Clin Pediatr (Phila), 2008. **47**(9): p. 901-6.
94. Hausdorff WP, et al., *Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2002. **21**(11): p. 1008-16.
95. McEllistrem MC, et al., *Epidemiology of acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine*. J Infect Dis, 2003. **188**(11): p. 1679-84.
96. Pichichero ME and Casey JR, *Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children*. JAMA, 2007. **298**(15): p. 1772-8.
97. Ongkasuwan J, et al., *Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates*. Pediatrics, 2008. **122**(1): p. 34-9.
98. Marchisio P, et al., *Efficacy of Injectable Trivalent Virosomal-Adjuvanted Inactivated Influenza Vaccine in Preventing Acute Otitis Media in Children With*

- Recurrent Complicated or Noncomplicated Acute Otitis Media*. *Pediatr Infect Dis J*, 2009.
99. Bluestone CD, Stephenson JS, and Martin LM, *Ten-year review of otitis media pathogens*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1992. **11**(8 suppl): p. s7-11.
  100. Block SL, et al., *Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media*. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004. **23**(9): p. 829-33.
  101. Ruohola, A., et al., *Intranasal fluticasone propionate does not prevent acute otitis media during viral upper respiratory infection in children*. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2000. **106**(3): p. 467-71.
  102. Williams RL, et al., *Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha*. *JAMA*, 1993. **270**(11): p. 1344-51.
  103. Leach AJ and Morris PS, *Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD004401.
  104. Teele DW, et al., *Antimicrobial prophylaxis for infants at risk for recurrent acute otitis media*. *Vaccine*, 2000. **19**(Suppl 1): p. 140-3.
  105. *Antimicrobial prophylaxis*, in *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 2006, American Academy of Pediatrics: Elk Grove Village, IL. p. p. 823.
  106. Dowell SF, Marcy SM, and Phillips WR, *Otitis media--principles of judicious use of antimicrobial agents*. *Pediatrics*, 1998. **101**(Suppl 1): p. 165.
  107. Uhari M, Kontiokari T, and Niemela M, *A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media*. *Pediatrics*, 1998. **102**(4 pt 1): p. 879-84.
  108. Hautalahti O, et al., *Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(5): p. 423-7.
  109. Uhari M, Tapiainen T, and Kontiokari T, *Xylitol in preventing acute otitis media*. *Vaccine*, 2000. **19 Suppl 1**: p. S144-7.
  110. Tapiainen T, et al., *Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media*. *Pediatrics*, 2002. **109**(2 E): p. 19.
  111. Mitchell AA, *Xylitol prophylaxis for acute otitis media: tout de suite?* *Pediatrics*, 1998. **102**(4 pt 1): p. 974-5.
  112. Beachey EH, *Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface*. *J Infect Dis*, 1981. **143**(3): p. 325-45.
  113. Zopf D and Roth S, *Oligosaccharide anti-infective agents*. *Lancet*, 1996. **347**(9007): p. 1017-21.
  114. Lingwood CA, *Oligosaccharide receptors for bacteria: a view to a kill*. *Curr Opin Chem Biol* 1998. **6**(695-700).
  115. Idanpaan-Heikkila I, et al., *Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia*. *J Infect Dis*, 1997. **176**(3): p. 704-12.
  116. Ukkonen P, et al., *Treatment of acute otitis media with an antiadhesive oligosaccharide: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2000. **356**(9239): p. 1398-402.
  117. Papsin B and McTavish A, *Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment*. *Can Fam Physician*, 2003. **49**: p. 168-73.
  118. Harvey R, et al., *Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(3): p. CD006394.

119. Tomooka, L.T., C. Murphy, and T.M. Davidson, *Clinical study and literature review of nasal irrigation*. Laryngoscope, 2000. **110**(7): p. 1189-93.
120. Brown CL and Graham SM, *Nasal irrigations: good or bad?* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **12**(1): p. 9-13.
121. Tabary, O., et al., *Physiomer reduces the chemokine interleukin-8 production by activated human respiratory epithelial cells*. Eur Respir J, 2001. **18**(4): p. 661-6.
122. Ural A, O.T., Kizil Y, Ileri F, Uslu S, *Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study*. J Laryngol Otol. , 2008: p. 1-5.
123. Georgitis J W, *Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators*. Chest, 1994. **106**(5): p. 1487-92.
124. Adam P, Stiffman M, and Blake R L Jr, *A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis*. Arch Fam Med, 1998. **7**(1): p. 39-43.
125. Heatley, D.G., et al., *Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **125**(1): p. 44-8.
126. Pynnonen M A, et al., *Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **133**(11): p. 1115-20.
127. Slapak I, et al., *Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **134**(1): p. 67-74.
128. Wald, E.R., N. Guerra, and C. Byers, *Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications*. Pediatrics, 1991. **87**(2): p. 129-33.
129. Tano L and Tano K, *A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis*. Acta Otolaryngol, 2004. **124**(9): p. 1059-62.
130. Eaton DA and Murray AD (2007) *Complications of Otitis Media*. eMedicine.
131. Kangsanarak J, Navacharoen N, and Fooanant S, *Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 years' experience*. Am J Otol, 1995. **16**(1): p. 104-9.
132. Kaplan SL, et al., *Pneumococcal mastoiditis in children*. Pediatrics, 2000. **106**(4): p. 695-9.
133. Marcy M, Takata G, and Chan LS, *Management of Acute Otitis Media*, in *Evidence Report/Technology Assessment No. 15*. 2001, Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD.
134. Klein JO, *The burden of otitis media*. Vaccine, 2000. **19 Suppl 1**: p. S2-8.
135. Taylor P S, et al., *Cost of treating otitis media in Australia*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2009. **9**(2): p. 133-41.
136. Coyte PC, Asche CV, and Elden LM, *The economic cost of otitis media in Canada*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1999. **49**(1): p. 27-36.
137. Kaplan B , Wandstrat T L, and Cunningham J R, *Overall cost in the treatment of otitis media*. Pediatr Infect Dis J, 1997. **16**(2 Suppl): p. S9-11.
138. Gates, G.A., *Cost-effectiveness considerations in otitis media treatment*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **114**(4): p. 525-30.
139. Brouwer, C.N., et al., *The impact of recurrent acute otitis media on the quality of life of children and their caregivers*. Clin Otolaryngol, 2005. **30**(3): p. 258-65.
140. Aliphass, A., et al., *Emerging therapies for the treatment and prevention of otitis media*. Expert Opinion on Emerging Drugs, 2006. **11**(2): p. 251-64.

141. Freeman SR, et al., *A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery*. Clin Otolaryngol, 2008. **33**(5): p. 462-5.
142. Harvey, R., et al., *Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD006394.
143. Coco AS, *Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media*. Ann Fam Med, 2007. **5**(1): p. 29-38.
144. Lubianca Neto, J.F., et al., *Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood*. Jornal de Pediatria, 2006. **82**(2): p. 87-96.
145. Daly, K.A., et al., *Clinical epidemiology of otitis media*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2000. **19**(5 Suppl): p. S31-6.
146. Paradise, J.L., et al., *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life.[see comment]*. Pediatrics, 1997. **99**(3): p. 318-33.
147. Curns, A.T., et al., *Outpatient and hospital visits associated with otitis media among American Indian and Alaska native children younger than 5 years*. Pediatrics, 2002. **109**(3): p. E41-1.
148. Adderson, E.E. and E.E. Adderson, *Preventing otitis media: medical approaches*. Pediatric Annals, 1998. **27**(2): p. 101-7.
149. Etzel, R.A., et al., *Passive smoking and middle ear effusion among children in day care*. Pediatrics, 1992. **90**(2 Pt 1): p. 228-32.
150. Ilicali, O.C., et al., *Relationship of passive cigarette smoking to otitis media*. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery, 1999. **125**(7): p. 758-62.
151. Brown CE and Magnuson B, *On the physics of the infant feeding bottle and middle ear sequela: ear disease in infants can be associated with bottle feeding*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2000. **54**(1): p. 13-20.
152. Niemela, M., et al., *Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of parental counseling.[see comment]*. Pediatrics, 2000. **106**(3): p. 483-8.
153. Wellington M, et al., *Pacifier as a risk factor for acute otitis media*. Pediatrics, 2002. **109**(2): p. 351-2; author reply 353.
154. Ah-Tye C, Paradise JK, and Colborn DK, *Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration*. Pediatrics, 2001. **107**(6): p. 1251-8.
155. Murphy TF, *Vaccine development for non-typeable Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: progress and challenges*. Expert Review of Vaccines, 2005. **4**(6): p. 843-53.
156. Belshe RB and Gruber WC, *Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally*. Pediatric Infectious Disease Journal, 2000. **19**(5 Suppl): p. S66-71.
157. Hoberman, A., et al., *Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **290**(12): p. 1608-16.
158. Cripps AW, Otczyk DC, and Kyd JM, *Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease?* Vaccine, 2005. **23**(17-18): p. 2304-10.
159. Fletcher M A and Fritzell B, *Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR against otitis media*. Vaccine, 2007. **25**(13): p. 2507-12.

160. Straetemans, M., et al., *Pneumococcal vaccines for preventing otitis media.*[update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001480; PMID: 12076412]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004(1): p. CD001480.
161. Eskola, J., et al., *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* *New England Journal of Medicine*, 2001. **344**(6): p. 403-9.
162. Black, S., et al., *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.* *Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.* *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000. **19**(3): p. 187-95.
163. Jacobs M R, *Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance.* *Journal of Pediatrics*, 2002. **141**(2): p. 287-93.
164. *Clinical Indicators for Myringotomy and Tympanostomy Tube Placement.*, in *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2000: One Prince Street, Alexandria, VA, .
165. Rosenfeld R M, K.D., *Natural history of untreated otitis media.* *Laryngoscope*, 2003. **113**(10): p. 1645-57.
166. Bluestone CD, *Role of surgery for otitis media in the era of resistant bacteria.* *Pediatr Infect Dis J* 1998. **17**(11): p. 1090-8.
167. Casselbrant ML, et al., *Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial.* *Pediatr Infect Dis J*, 1992. **11**(4): p. 278-86.

## CINQUIÈME CHAPITRE: ANNEXES

## ANNEXE 1 : SCREENING LOG

### SCREENING LOG 1/2

p. \_\_\_\_

# Pt	Nom	Prénom	No Dossier	Critères INCL - EXCL?	Inclusion?	Consentement signé?	Groupe assigné
001							
002							
003							
004							
005							
006							
007							
008							
009							
010							

*PROJET PILOTE : Un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition.*

### SCREENING LOG 2/2

p. \_\_\_\_

# Pt	Visite Initiale	1er suivi	2e suivi	3e suivi	Urgence	ATB
001						
002						
003						
004						
005						
006						
007						
008						
009						
010						

*PROJET PILOTE : Un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition.*

**ANNEXE 2 : IDENTIFICATION ET EXAMEN INITIAL****Examen au microscope :****OD**

- OME mucoïde
- OME séreuse
- OME partiellement aérée
- OMA
- Pochette de rétraction non-sévère
- Tympan normal
- Autre: \_\_\_\_\_

**OG**

- OME mucoïde
- OME séreuse
- OME partiellement aérée
- OMA
- Pochette de rétraction non-sévère
- Tympan normal
- Autre: \_\_\_\_\_

**Radiographie du cavum : (Visite initiale seulement)**

- Adénoïdes comblant <33% du cavum
- Adénoïdes comblant 34-66% du cavum
- Adénoïdes comblant >67% du cavum



8. À quel l'âge votre enfant a-t-il eu sa première otite moyenne aiguë?  
\_\_\_\_\_
9. Votre enfant a-t-il été allaité?
- Non       0-3 mois       3-6 mois       6 mois et plus
10. Vos autres enfants ont-ils souffert d'otites moyennes aiguës à répétition (plus de 4 otites en 6 mois ou 6 otites en 1 an) ou d'otites moyennes avec épanchement (persistance de « liquide » derrière le tympan pour plus de 3 mois) ou ont-ils déjà eu des tubes d'aération?
- Oui       Non
11. Le père ou la mère de l'enfant ont-ils souffert d'otites moyennes aiguës à répétition (plus de 4 otites en 6 mois ou 6 otites en 1 an) ou d'otites moyennes avec épanchement (persistance de « liquide » derrière le tympan pour plus de 3 mois) ou ont-ils déjà eu des tubes d'aération?
- Père :**      **Mère :**
- Oui     Non     Ne sait pas       Oui     Non     Ne sait pas
12. Si votre enfant fréquente un service de garde, combien y a-t-il d'enfants dans cette garderie?
- \_\_\_\_\_  Ne fréquente pas un service de garde
13. Votre enfant utilise-t-il actuellement une suce ou une tétine?
- Oui     Non     Ne sait pas
- Si oui, précisez à quel moment :  
\_\_\_\_\_
14. Votre enfant souffre-t-il :
- |                                     |                              |                              |                                      |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| d'éternuements répétitifs           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'écoulement de nez clair chronique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| de picotement/frottement de nez     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| de larmoiement                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'eczéma?                           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'asthme?                           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'allergie alimentaire?             | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

15. Avez-vous des animaux à la maison? Lesquels et depuis combien de temps?

---

16. Votre enfant a-t-il passé des tests d'allergie qui ont démontré une réaction :

- |                              |                              |                              |                                      |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| au pollen (rhume des foins)? | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| à la poussière (acariens)?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| aux animaux?                 | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| aux foins?                   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| à un aliment?                | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

17. Un autre membre de la famille (père, mère, frère(s), sœur(s) souffre-t-il :

- |                                      |                              |                              |                                      |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| d'éternuements répétitifs?           | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'écoulement de nez clair chronique? | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| de picotement/frottement de nez?     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| de larmoiement?                      | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'eczéma?                            | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'asthme?                            | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| d'allergie alimentaire?              | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

18. Un autre membre de la famille (père, mère, frère(s), sœur(s) a-t-il passé des tests d'allergie qui ont démontré une réaction :

- |                              |                              |                              |                                      |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| au pollen (rhume des foins)? | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| à la poussière (acariens)?   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| aux animaux?                 | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| aux foins?                   | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| à un aliment?                | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

19. Votre enfant a-t-il été vacciné

- |   |                              |                              |                                      |
|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Contre le pneumocoque?                  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
| Contre l'influenza, <b>cette année?</b> | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

20. Votre enfant souffre-t-il d'écoulement nasal épais, jaune ou vert depuis plus de 3 mois?

- |                              |                              |                                      |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |
|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|

21. Votre enfant a-t-il déjà subi des chirurgies dans le passé? Si oui, lesquelles :

---

22. Votre enfant utilise-t-il des médicaments, produits naturels ou une médecine douce (exemple : ostéopathie, chiropractie, ...)? Si oui, lesquels ou lesquelles? :

---

## ANNEXE 4 : TECHNIQUE D'IRRIGATION

### **ENFANT < 3 ANS OU INCAPABLE DE SE MOUCHER EFFICACEMENT**

1. Coucher l'enfant sur le dos, la tête droite.
2. Appliquer 1 compte-goutte plein (1cc) par narine.
3. Nettoyer l'intérieur des narines avec un coton tige (Q-tips) au besoin si sécrétions.
4. Appliquer de nouveau 1 compte-goutte plein (1cc) par narine.
5. Pour la durée de l'étude, cette technique est effectuée de base 4 fois par jour (avant chacun des repas et au coucher), et davantage au besoin lors d'un rhume.

### **ENFANT CAPABLE DE SE MOUCHER EFFICACEMENT**

1. Asseoir l'enfant sur une chaise, tête droite et lui demander de vous regarder dans les yeux (pour éviter que l'enfant ne fronce le nez).
2. Appliquer 5 vaporisations par narine et faire moucher l'enfant tête légèrement penchée vers l'avant, une narine à fois.
3. Répéter un autre cycle par narine.
4. En présence de sécrétions nasales, répéter le cycle de 5 vaporisations par narine jusqu'à ce que l'enfant n'ait plus de sécrétions (flot d'air).
5. Au besoin nettoyer l'intérieur des narines avec un coton tige (Q-tips), et refaire moucher.
6. Pour la durée de l'étude, cette technique est effectuée de base 4 fois par jour (avant chacun des repas et au coucher), et davantage au besoin lors d'un rhume.

## ANNEXE 5 – GRILLE DE TRAITEMENT

En cas de suspicion d'OMA par le parent:

- Appel à la clinique lors des heures de bureau si jour ouvrable
- Contacter l'ORL de garde si jour férié ou fin de semaine
- Évaluation clinique dans les 24 heures
- **Diagnostic d'OMA face à ces 3 critères** (American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2004;113:1451-65):
  1. Début récent, habituellement abrupt, de signes et symptômes (< 48 heures);
  2. Présence d'un épanchement de l'oreille moyenne qui est indiqué par (à l'otoscopie) :
    - un bombement de la membrane tympanique *ou*
    - une mobilité absente ou limitée de la membrane tympanique *ou*
    - un niveau hydro-aérique derrière la membrane tympanique *ou*
    - une otorrhée;
  3. Inflammation de l'oreille moyenne démontrée par (à l'otoscopie) :
    - un érythème distinct et un épaissement de la membrane tympanique

Traitement pour **tous** les patients en cas d'OMA :

Antibiotique	Posologie quotidienne	Posologie maximale	Durée de traitement selon l'âge de l'enfant	
			Moins de 2 ans	2 ans et plus
<b>Premier choix</b>				
Amoxicilline (Amoxyl <sup>®</sup> )	80-90 mg/kg/jour <sup>‡</sup> BID	1 gm BID	10 jours	5 à 7 jours
<b>Si allergie non de type I à la pénicilline</b>				
Cefprozil (Cefzil <sup>®</sup> )	30 mg/kg/jour BID	500 mg BID	10 jours	5 à 7 jours
<b>Si allergie non de type I à la pénicilline mais allergie au Cefzil</b>				
Clindamycine (Dalacin <sup>®</sup> )	20-30 mg/kg/jour TID	450 mg TID	10 jours	10 jours
<b>Si allergie type I à la pénicilline</b>				
Clarithromycine (Biaxin <sup>®</sup> )	15 mg/kg/jour BID	500 mg BID	10 jours	5 à 7 jours

## GRILLE DE TRAITEMENT (SUITE)

En cas d'échec du traitement après 48-72h ou si l'enfant a reçu des ATB dans le mois :

Antibiotique	Posologie quotidienne	Posologie maximale	Durée de traitement selon l'âge de l'enfant	
			Moins de 2 ans	2 ans et plus
<b>Premier choix</b>				
Amoxicilline-clavulanate <sup>†</sup> (Clavulin <sup>®</sup> )	80-90 mg/kg/jour BID	1000 mg BID	10 jours	10 jours
<b>Si allergie type I à la pénicilline</b>				
Clarithromycine (Biaxin <sup>®</sup> )	15 mg/kg/jour BID	500 mg BID	10 jours	10 jours
<b>Si allergie type I à la pénicilline et allergie au Biaxin</b>				
Clindamycine (Dalacin <sup>®</sup> )	20-30 mg/kg/jour TID	450 mg TID	10 jours	10 jours
<b>Si allergie non de type I à la pénicilline*</b>				
Cefprozil (Cefzil <sup>®</sup> )	30 mg/kg/jour BID	500 mg BID	10 jours	10 jours

En cas d'un 2<sup>e</sup> échec du traitement après 48-72h :

Antibiotique	Posologie quotidienne	Posologie maximale	Durée de traitement selon l'âge de l'enfant	
			Moins de 2 ans	2 ans et plus
Ceftriaxone	50 mg/kg/jour iv ou im	2000 mg	3 jours	3 jours

En cas d'un 3<sup>e</sup> échec du traitement après 48-72h ou de complication de l'OMA :

- Myringotomie
- Culture des sécrétions de l'oreille moyenne
- Retrait de l'étude

## ANNEXE 6 : JOURNAL DE BORD 1

*Décrire et dater votre utilisation de médicaments, produits naturels ou médecine douce*

Numéro du patient : \_\_\_\_\_

<b>Semaine 1</b>	Lundi	
Date : _____	Mardi	
	Mercredi	
	Jeudi	
	Vendredi	
	Samedi	
	Dimanche	
<b>Semaine 2</b>	Lundi	
Date : _____	Mardi	
	Mercredi	
	Jeudi	
	Vendredi	
	Samedi	
	Dimanche	
<b>Semaine 3</b>	Lundi	
Date : _____	Mardi	
	Mercredi	
	Jeudi	
	Vendredi	
	Samedi	
	Dimanche	
<b>Semaine 4</b>	Lundi	
Date : _____	Mardi	
	Mercredi	
	Jeudi	
	Vendredi	
	Samedi	
	Dimanche	
<b>Semaine 5</b>	Lundi	
Date : _____	Mardi	
	Mercredi	
	Jeudi	
	Vendredi	
	Samedi	
	Dimanche	



**ANNEXE 8 : AIDE-MÉMOIRE**

- Consentement signé
- Questionnaire initial (Document Source)
- Explication de la technique (cocher automatiquement si groupe contrôle)
- Documentation remise (journal de bord, carte, technique, rappel, directions)
- Screening Log + Clé de Randomisation complétés
- Examen initial signé par ORL
- RX Cavum
- Prochain RV cédulé
- Inclusion note au dossier du patient
- Reçu transport
- Ordonnance envoyée à la pharmacie

1<sup>er</sup> RV

- Feuille de suivi
- Urgences? +- AE ou SAE form
- Questionnaire observance
- Reçu transport
- Journal de bord
- Prochain RV cédulé
- Screening Log complété
- Ordonnance envoyée à la pharmacie

2<sup>e</sup> RV

- Feuille de suivi
- Urgences? +- AE ou SAE form
- Questionnaire observance
- Reçu transport
- Journal de bord
- Screening Log complété
- Retrait note p/r étude du dossier du patient
- Enseignement irrigation nasale

**ANNEXE 9 : OBSERVANCE ET OPINION DES PARENTS**  
(cochez les cases ou encerclez la bonne réponse)

1. Dans quel groupe aviez-vous été affecté?

- Avec irrigations nasales     Sans irrigation nasale     Ne sait pas

*Si vous étiez dans le groupe **avec** irrigation nasale, répondez à la question suivante.*

2. Quelle était la collaboration de votre enfant lors de l'administration de l'irrigation :

- Presque toujours parfaite  
 Parfois excellente, parfois sans collaboration  
 Presque toujours sans collaboration

*Si vous étiez dans le groupe **sans** irrigation nasale, répondez à la question suivante.*

3. Votre enfant a-t-il été reçu de l'eau saline au cours du dernier mois?

- Non  
 Oui .....*Combien de fois?* \_\_\_\_\_

*Pour les deux groupes :*

4. Votre enfant a-t-il été traité pour une otite moyenne aiguë par un médecin **non relié à l'étude** au cours du dernier mois?

- Non  
 Oui

5. Votre enfant a-t-il été reçu un médicament au cours du dernier mois?

- Non  
 Oui.....*Lequel?* \_\_\_\_\_

6. Commentaires

---



---



---

**ANNEXE 10 : SUIVI**

**Date :** \_\_\_\_\_

1<sup>er</sup> RV  
 2<sup>e</sup> RV  
 3<sup>e</sup> RV  
 Urgent ----- »  Adverse Event form

**Journal de bord (si rendez-vous non-urgent) :**

Fait  
 Non-fait.....*pourquoi?*

**Examen au microscope :**

Initiales de l'examineur: \_\_\_\_\_

**OD**

OME mucoïde  
 OME séreuse  
 OME partiellement aérée  
 OMA  
 Pochette de rétraction non-sévère  
 Tympan normal  
 Autre: \_\_\_\_\_

**OG**

OME mucoïde  
 OME séreuse  
 OME partiellement aérée  
 OMA  
 Pochette de rétraction non-sévère  
 Tympan normal  
 Autre: \_\_\_\_\_

**Traitement institué en cas d'OMA :**

Amoxyl  
 Cefzil  
 Dalacin  
 Biaxin  
 Clavulin  
 Ceftriaxone  
 Myringotomie

Ne pas oublier de respecter la grille de traitement

**Retrait de l'étude :**

Non  
 Oui .....*pourquoi?*

**ANNEXE 11 : RETRAIT DE L'ÉTUDE**

Un **retrait de l'étude** sera nécessaire si **une** des conditions suivantes est rencontrée:

- Les parents désirent mettre fin à leur participation
- Le patient a eu 2 OMA et aura une myringotomie + tube
- Le patient souffre d'une complication de l'OMA
- Le patient a été victime d'un « Adverse Event » ou « Serious Adverse Event » et une décision a été prise de le retirer de l'étude

RETRAIT DE L'ÉTUDE :            OUI             NON

COMMENTAIRES :

---

---

---

---

---

---

---

## ANNEXE 12 : CALCUL DE PUISSANCE

### Résultats numériques

Hypothèse Nulle:  $P1=P2$  ; Hypothèse Alternative:  $P1 > P2$ .

Power	Allocation			P1	P2	Odds Ratio	Alpha	Beta
	N1	N2	Ratio					
0.80644	32	32	1.000	0.10000	0.40000	6.000	0.05000	0.19356
0.81109	25	25	1.000	0.10000	0.45000	7.364	0.05000	0.18891
0.81313	20	20	1.000	0.10000	0.50000	9.000	0.05000	0.18687
0.80099	49	49	1.000	0.15000	0.40000	3.778	0.05000	0.19901
0.80652	36	36	1.000	0.15000	0.45000	4.636	0.05000	0.19348
0.80150	27	27	1.000	0.15000	0.50000	5.667	0.05000	0.19850
0.80378	82	82	1.000	0.20000	0.40000	2.667	0.05000	0.19622
0.80071	54	54	1.000	0.20000	0.45000	3.273	0.05000	0.19929
0.80543	39	39	1.000	0.20000	0.50000	4.000	0.05000	0.19457

### Definitions

Power est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle.

$N_i$  est la taille de l'échantillon tiré de la  $i$ ème population.

Allocation Ratio est  $N2/N1$  alors  $N2 = N1 \times R$ .

Alpha est la probabilité de rejeter la vraie hypothèse nulle.

Beta est la probabilité d'accepter une fausse hypothèse nulle.

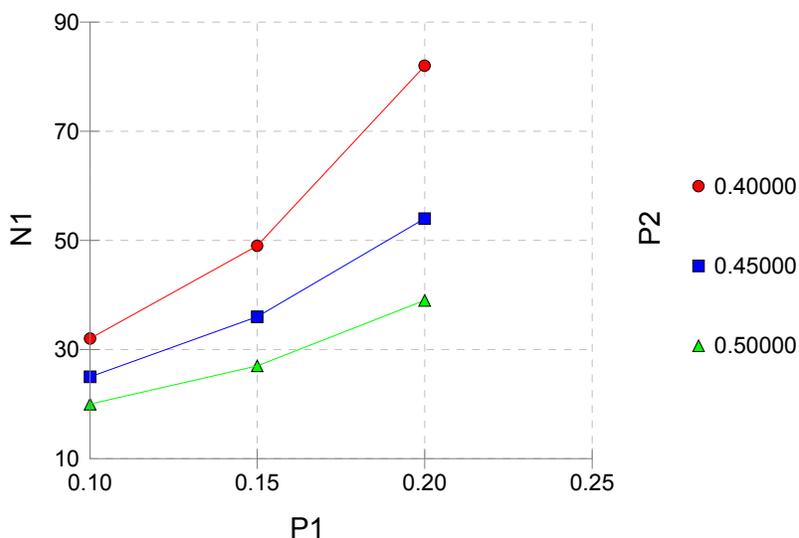
$P1$  est la proportion d'amélioration spontanée attendue dans le groupe sans salin.

$P2$  est la proportion pour le groupe avec salin si l'hypothèse alternative est vraie.

Odds Ratio est  $[P2/(1-P2)] / [P1/(1-P1)]$ .

### Chart Section

N1 vs P1 by P2 with Alpha=0.05 Power=0.81 N2=N1  
2-Sided Prop Test



## ANNEXE 13 : CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

### CRITÈRES D'INCLUSION (Tous les critères doivent être présents pour inclure un patient)

#### OUI/NON

- Âgé entre 6 mois et 5 ans (exclusivement)
- OMA récidivantes (selon pédiatre ou médecin généraliste référant):
- a. 4 OMA ou plus en 6 mois
  - b. 6 OMA ou plus en 1 an

### CRITÈRES D'EXCLUSION (Tous les critères doivent être absents pour inclure un patient)

#### OUI/NON

- Les parents refusent de participer à l'étude.
- Maladie ou syndrome entraînant des modifications physiologiques ou anatomiques (Down, Apert, Crouzon, mucopolysaccharidose, trauma crânien, etc.)
- Malformations:
- Craniofaciales, de la base du crâne ou du nez
  - Fente palatine complète ou sous-muqueuse
- Immunodéficience:
- Congénitale (selon pédiatre ou immunologue)
  - Acquis (HIV, chimiothérapie)
- Dysfonction ciliaire (selon pédiatre ou pneumologue)
- Perforation de la membrane tympanique
- Cholestéatome
- Complication aiguë d'une OMA (intra ou extracranienne)
- Antécédents de chirurgie de la sphère ORL (adéno-amygdalectomie, myringotomie ou autre)
- Utilisation de corticostéroïdes en vaporisation intra-nasale ou systémiques (stéroïdes intra-pulmonaires non exclus)
- Hypertrophie adéno-amygdalienne avec suspicion d'apnée obstructive
- Allergies multiples aux antibiotiques
- Compréhension insuffisante du français oral ou écrit par les parents.

## ANNEXE 14 - CONSENTEMENT

### Formulaire de consentement et de renseignements aux parents

**Titre: Projet pilote : Un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition.**

**Chercheurs principaux:** Annie Lapointe, M.D., M.S.P., FRCSC, Département de Chirurgie, Université de Montréal; Marie-France Stephenson, M.D., Résidente en ORL, Université de Montréal

**Co-Chercheurs:** Anthony Abela, M.D., FRCSC, Pierre H Arcand, M.D., FRCSC, Chantal Giguère, M.D., M.Sc., FRCSC, Marie-Claude Quintal, M.D., FRCSC, Issam Saliba, M.D., FRCSC; Département de Chirurgie, Université de Montréal

**Infirmière de recherche :** Hélène Godin Francoeur, infirmière  
**Financement de l'étude :** Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine

### DATES DE PARTICIPATION DU PATIENT À L'ÉTUDE:

**Début:** \_\_\_\_\_ **Fin:** \_\_\_\_\_

### Quel est le but de cette étude?

Le service d'oto-rhino-laryngologie participe à des protocoles de recherche dans le but d'améliorer les traitements chez les enfants souffrant d'otites moyennes aiguës à répétition (OMAr). Nous sollicitons aujourd'hui la participation de votre enfant à une étude clinique portant sur l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans le traitement et la prévention des OMAr. Nous voulons évaluer l'utilité de ce traitement chez les patients(es) qui souffrent de ce problème. Environ 40 patients(es) seront recrutés(ées) au CHU Sainte-Justine pour cette étude. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de décider si vous êtes intéressé à ce que votre enfant participe à cette étude.

### En quoi consiste cette étude?

Cette étude compare deux groupes d'enfants : un groupe de traitement qui utilise l'eau saline et un groupe sans traitement qui n'utilise pas cette eau saline. L'eau saline est une solution de chlorure de sodium 0.9%, mieux connue sous le nom de soluté nasal physiologique, ou encore sous les noms commerciaux de Salinex et de Rhinaris. Votre enfant sera assigné, au hasard, à l'un de ces deux groupes. Le groupe de votre enfant ne pourra pas être choisi par vous ni par votre médecin.

Si votre enfant est assigné au groupe de traitement avec l'eau saline, l'application d'eau saline dans les cavités nasales de votre enfant à l'aide d'un compte-goutte ou d'un vaporisateur devra être faite par vous, à raison de 4 fois par jour à tous les jours, pour les 3 mois de la durée de l'étude. Nous vous demanderons d'augmenter la fréquence d'administration en cas de rhume ou de grippe. L'équipe de recherche vous fera la démonstration de la technique appropriée et vous remettra une bouteille avec un compte-goutte ou un vaporisateur et de l'eau saline pour toute la durée de l'étude. Finalement, un journal de bord devra être rempli à tous les jours afin de vérifier votre observance journalière à l'utilisation de l'eau saline et votre utilisation de divers médicaments, produits naturels et médecines douces.

Si vous êtes assigné au groupe sans traitement avec l'eau saline, il vous sera demandé de ne pas avoir recours à des irrigations d'eau saline pendant la durée de l'étude. Ainsi, si durant la période d'étude votre enfant souffre de rhume ou de congestion nasale, vous pourrez seulement moucher votre enfant ou aspirer les sécrétions avec une poire nasale ou un mouche-bébé au besoin. Votre enfant recevra le traitement standard des otites pendant sa participation à l'étude. Vous aurez aussi à compléter un journal de bord pour vérifier votre utilisation de divers médicaments, produits naturels et médecines douces durant la période d'étude.

Dans le cadre de cette étude, si vous acceptez d'y prendre part, votre présence à l'hôpital sera requise à au moins trois reprises, soit lors de la première évaluation et ensuite à deux reprises à six semaines d'intervalle, pour un total de 3 mois. À chaque visite, un parent ou grand-parent devra être présent avec l'enfant. Lors de la première visite d'une trentaine de minutes, vous remplirez un questionnaire sur les facteurs de risque d'otite et sur diverses données sur votre enfant. Nous ferons aussi une radiographie des sinus. Lors de chaque visite de suivi d'environ 20 minutes, vous rencontrerez l'infirmière de l'équipe de recherche qui vous questionnera sur les symptômes de votre enfant et sur l'utilisation de l'eau saline. Vous devrez remettre le journal de bord du dernier mois et devrez répondre à un court questionnaire. Votre enfant aura aussi un examen des oreilles au microscope par un oto-rhino-laryngologiste.

Durant votre période de participation à l'étude, si vous croyez que votre enfant souffre d'une otite moyenne aiguë ou si un effet adverse au traitement semble survenir, nous vous demanderons de contacter exclusivement un membre de l'équipe de recherche afin de poser un diagnostic et d'instaurer un traitement, s'il y a lieu, et ce 7 jours sur 7. Vous pourrez donc prendre contact avec un membre de l'équipe de recherche en urgence. Une évaluation clinique dans les 24 heures suivantes permettra de poser un diagnostic et si nécessaire, un traitement antibiotique sera débuté. Notre infirmière de recherche fera une relance téléphonique 48 heures plus tard et un autre rendez-vous sera organisé, si nécessaire. Ainsi, tous les participants recevront le traitement standard des otites durant leur participation à l'étude.

### **Y a-t-il d'autres options?**

Si vous refusez de participer à cette recherche, il n'existe pas d'argument scientifique établi en faveur ou en défaveur de l'irrigation nasale avec de l'eau saline dans le traitement des

OMAr. Cependant, votre oto-rhino-laryngologiste pourrait vous offrir un suivi et des traitements standards pour traiter cette maladie.

**Quels sont les effets indésirables et/ou les risques associés au traitement utilisé dans cette étude?**

La concentration d'eau saline employée dans cette étude est de 0.9% (0.9 grammes de sel dans 100 ml d'eau), soit la même que celle retrouvée normalement dans les liquides sécrétés par le corps humain. Dans cette étude, la solution saline sera appliquée par vous dans les cavités nasales de votre enfant. L'application d'eau saline dans les cavités nasales ne comporte aucun risque connu. En fait, l'irrigation du nez avec une solution saline est souvent employée pour soulager les patients atteints de sinusite. Cependant, il est probable que suite à l'application, l'enfant ait le désir de se moucher à quelques reprises.

Plusieurs enfants collaborent bien durant l'application de l'eau saline. Cependant, certains parents pourraient avoir de la difficulté à appliquer l'eau saline et l'enfant pourrait ne pas collaborer durant le traitement. En cas de refus catégorique de l'enfant de subir le traitement, le jugement du parent a préséance et nous suggérons de cesser l'application de l'eau saline et d'en aviser l'équipe de recherche.

**Quels sont les avantages éventuels de participer à cette étude?**

Si les irrigations à l'eau saline s'avèrent efficaces, vous pourriez en retirer des bénéfices, dont celui de prévenir le développement d'une otite moyenne aiguë ou de résoudre une otite moyenne avec épanchement. Si les irrigations à l'eau saline s'avèrent inefficaces, vous aurez le bénéfice d'avoir eu un suivi plus serré. Nous croyons que la participation de votre enfant à cette étude nous permettra de trancher sur l'utilité réelle de l'application de l'eau saline dans le traitement des otites moyennes à répétition ou des otites moyennes avec épanchement. Cette étude permettra d'améliorer les connaissances et éventuellement le traitement des patients atteints d'OMAr.

**L'information recueillie dans le cadre de cette étude demeurera-t-elle confidentielle?**

L'équipe de recherche pourrait consulter le dossier médical de votre enfant pour obtenir les informations pertinentes à ce projet de recherche. Tous les renseignements obtenus sur votre enfant dans le cadre de ce projet de recherche seront confidentiels, à moins d'une autorisation de votre part ou d'une exception de la loi. Pour ce faire, ces renseignements seront codés et mis sous clef. Les dossiers sous étude seront conservés au CHU Sainte-Justine. Cependant, aux fins de vérifier la saine gestion de la recherche, il est possible qu'un délégué du comité d'éthique de la recherche ou un représentant de Santé Canada consulte les données de recherche et le dossier médical de votre enfant. Finalement, les résultats de cette étude pourront être publiés ou communiqués dans un congrès scientifique mais aucune information pouvant identifier votre enfant ne sera alors dévoilée. Votre nom ou celui de votre enfant n'apparaîtra dans aucune publication ni rapport découlant de cette étude. Les questionnaires et rapports d'observations seront détruits 25 années après la fin de l'étude.

**Indemnisation**

On vous remettra une somme de 12\$ lors de la première visite et lors de chaque visite de suivi afin de compenser le coût de vos déplacements à l'hôpital.

**Responsabilité des chercheurs**

En cas de réactions défavorables résultant des traitements et des procédures requises par cette recherche, votre enfant recevra tous les soins que nécessite son état de santé. En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi ni à ceux de votre enfant. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs et le promoteur de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui causerait préjudice à votre enfant.

**Renseignements additionnels**

Il sera demandé à tous les participants dans cette étude d'obtenir un numéro d'identification et une carte de l'Hôpital Sainte-Justine. Pour votre protection, une note signalant votre participation à cette étude sera placée dans votre dossier médical pour la durée de l'étude. Une carte portant les noms des chercheurs et des numéros d'urgence vous sera également donnée.

Toute nouvelle donnée importante pouvant modifier votre décision de poursuivre cette étude vous sera communiquée. Si, au cours de l'étude, vous avez des questions concernant la nature de l'étude, si vous suspectez que votre enfant souffre d'une otite, si un effet adverse du traitement semble survenir ou si vous croyez avoir subi un préjudice découlant de votre participation à cette étude, vous pourrez à tout moment communiquer avec l'infirmière de recherche pendant les heures de travail au (514) 345-4931 extension 6041. En dehors des heures du travail, au (514) 345-4788, en demandant à parler à l'ORL de garde. Pour tout renseignement sur les droits de votre enfant à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter la conseillère à la clientèle de l'hôpital au (514) 345-4749.

**Participation volontaire**

La décision de participer à cette étude ou de vous en retirer vous appartient entièrement. Votre refus d'y prendre part n'entraînera aucune pénalité ni perte d'avantages auxquels vous auriez normalement droit. Si vous décidez d'y prendre part, vous pourrez vous en retirer à n'importe quel moment sans avoir à en fournir la raison et sans en être pénalisé. Votre décision, que ce soit de participer à cette étude ou non, ne modifiera en rien les soins et les traitements que vous recevrez ultérieurement.

**Retrait de l'étude**

Les chercheurs(es) se réservent toutefois le droit de mettre fin à cette étude à n'importe quel moment, avec ou sans votre consentement. Les chercheurs pourraient retirer votre enfant du projet de recherche si : vous ne faites pas l'irrigation d'eau saline à tous les jours et que votre enfant est assigné au groupe de traitement avec l'eau saline, vous ne respectez pas les consignes de l'étude, votre enfant a reçu un antibiotique par un médecin non relié à l'étude, la maladie progressait et une chirurgie de l'oreille devenait nécessaire, les effets secondaires devenaient trop sévères, de nouveaux développements scientifiques survenaient indiquant que ce traitement n'est plus dans votre meilleur intérêt ou si un médecin pensait que ce traitement n'est plus optimal pour vous.

**CONSENTEMENT**

1. J'ai pris connaissance du présent FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT À L'INTENTION DU PATIENT
2. On m'a expliqué la nature et le déroulement du projet de recherche. Je reconnais avoir été bien informé et avoir eu suffisamment de temps pour considérer ces informations et pour demander conseil.
3. J'autorise l'équipe de recherche à consulter le dossier médical de mon enfant pour obtenir les informations pertinentes à ce projet

Assentiment verbal de l'enfant incapable de signer mais capable de comprendre la nature de ce projet :  
 oui\_\_\_ non\_\_\_

Signature de l'enfant	Nom de l'enfant (lettres moulées)	Date de la signature
-----------------------	-----------------------------------	----------------------

Signature du parent (tuteur)	Nom du parent (lettres moulées)	Date de la signature
------------------------------	---------------------------------	----------------------

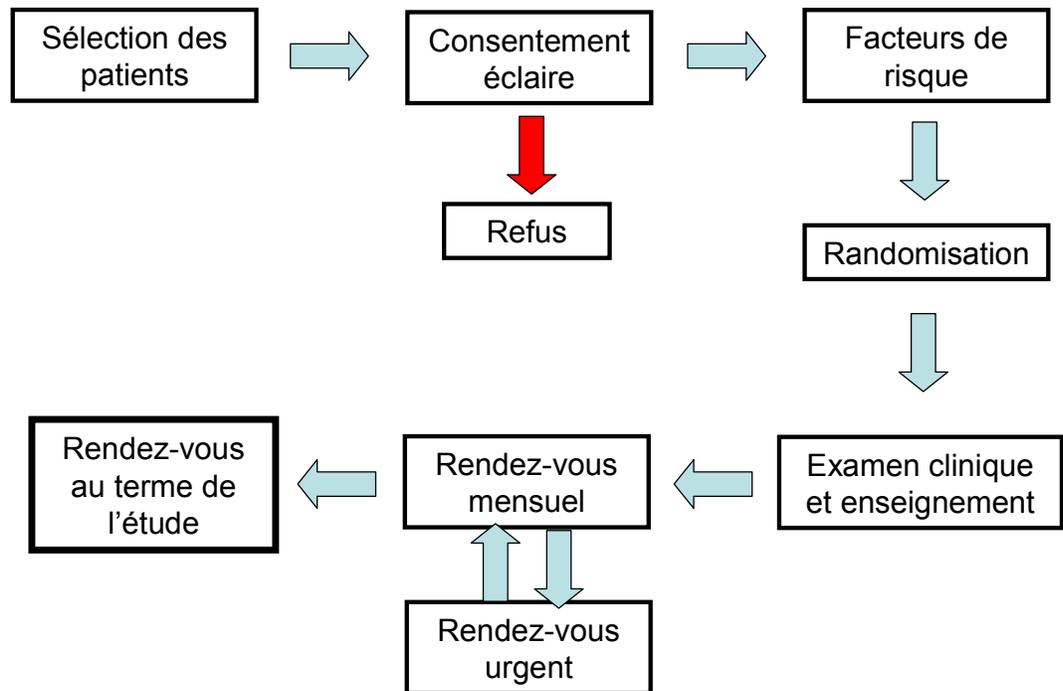
Signature de la personne qui obtient le consentement	Nom de la personne qui obtient le consentement (lettres moulées)	Date de la signature
--	--	----------------------

*Le projet de recherche doit être décrit au participant et/ou à son parent/tuteur ainsi que les modalités de la participation. Un membre de l'équipe de recherche doit répondre à leurs questions et doit leur expliquer que la participation au projet de recherche est libre et volontaire. L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.*

Signature chercheur ou délégué	Nom du chercheur ou délégué (lettres moulées)
--------------------------------	---

Date de la signature
----------------------

## ANNEXE 15 : CHRONOLOGIE



## ANNEXE 16 : SOMMAIRE « ADVERSE EVENT »

#Patient	Groupe	Événement	Conséquence
001	0	T, diarrhée	-
<b>002</b>	<b>1</b>	<b>Pneumonie + OMA D</b>	<b>Antibiotiques</b>
<b>002</b>	<b>1</b>	<b>Trauma</b>	<b>Fracture coude</b>
<b>003</b>	<b>1</b>	<b>IVRS</b>	-
<b>004</b>	<b>1</b>	<b>Gastroentérite</b>	-
007	0	Gastroentérite	-
010	0	Diarrhée	-
		Trauma, plaie ouverte	Antibiotiques
011	0	Trauma voiture	-
012	0	IVRS, T	
<b>013</b>	<b>1</b>	<b>IVRS, T</b>	
	<b>1</b>	<b>IVRS, T</b>	
	<b>1</b>	<b>Trauma</b>	<b>Hospitalisation</b>
016	0	IVRS, T	
<b>017</b>	<b>1</b>	<b>T, Vo</b>	
<b>020</b>	<b>1</b>	<b>T, bronchiolite</b>	
<b>026</b>	<b>1</b>	<b>IVRS, retard pondéral</b>	<b>Hospitalisation</b>
027	0	IVRS	
028	0	Amygdalite aiguë	Amoxyl prescrit

Nombre d'événements indésirables : 8 dans le groupe 0, 10 dans le groupe 1.

IVRS : Infection des voies respiratoire supérieures

OMA : Otite moyenne aigue

T : Fièvre

**ANNEXE 17 : « ADVERSE EVENT »**

Instructions: Remplir chaque évènement individuellement.

Un « *Adverse Event* » est un évènement qui n'implique aucune conséquence majeure et qui ne conduit pas à une hospitalisation.

Date de l'évènement (jj-mm-aaaa):

Début: \_\_\_\_\_ Fin: \_\_\_\_\_

Description:

---

---

---

---

---

---

Mesures prises:

---

---

---

Lien avec l'étude?

---

L'enfant a-t-il modifié la fréquence de ses irrigations nasales? \_\_\_\_\_

Conséquences:

---

---

---

Commentaires additionnels:

---

---

---

Retrait de l'étude? \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_

## ANNEXE 18 : RAPPEL

Carte Recto :



CHU Sainte-Justine  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

Si vous croyez que votre enfant  
souffre d'une otite, contactez-nous:

Lundi au vendredi de 8h à 17h  
Clinique d'ORL: 514-345-4931 ext 6041

Soirées jusqu'à 21h et fins de semaine de 8h à 17h :  
514-345-4788, demandez l'ORL de garde.

Carte Verso

### RAPPEL !

Votre enfant pourrait être **retiré de l'étude**  
s'il prend des **antibiotiques** prescrits par un autre médecin.  
Avissez-nous avant!

N'oubliez pas que le médecin qui voit votre enfant ne doit pas  
savoir s'il effectue des irrigations ou non, **ne lui dites pas**.

Si vous avez des questions ou difficultés avec les irrigations,  
veuillez communiquer directement avec l'infirmière de recherche en ORL.

## ANNEXE 19 : DIRECTIONS

Radiologie :

Sortez de la clinique d'ORL

Prenez les ascenseurs 5-6 jusqu'au 1<sup>er</sup> étage

En sortant des ascenseurs, tournez à gauche.

Continuez tout droit jusqu'à l'entrée principale

Tournez à gauche aux ascenseurs principaux.

Le département de radiologie est devant vous, de l'autre côté des portes

Pharmacie (B-110) :

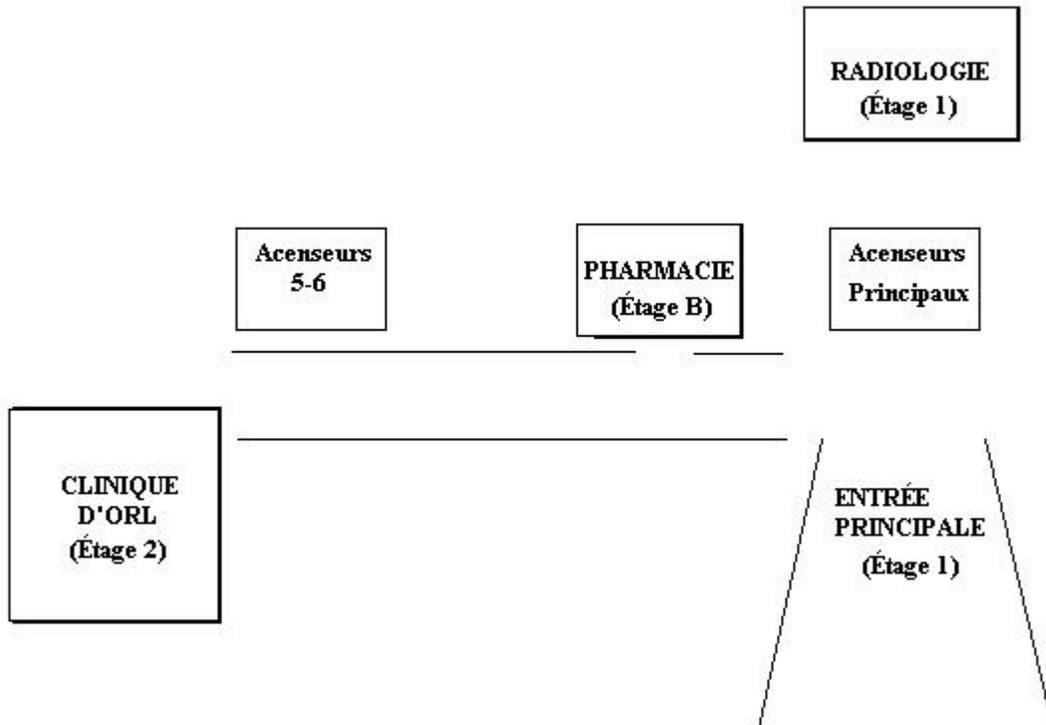
Sortez de la clinique d'ORL

Prenez les ascenseurs 5-6 jusqu'à l'étage B

Tournez à gauche en sortant des ascenseurs

La pharmacie sera à votre gauche.

Si vous êtes rendu aux ascenseurs principaux, vous êtes allés trop loin.



## ANNEXE 20 : ORDONNANCES

## HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

Centre hospitalier universitaire – Université de Montréal

DIAGNOSTIC : _____
PATHOLOGIES CHRONIQUES : _____
ALLERGIES : _____
AUCUNE ALLERGIE CONNUE : <input type="checkbox"/>
Poids (Kg) _____ Taille (cm) _____ S.C. (m <sup>2</sup> ) _____

DATE HEURE DE PRESCRIPTION	INFIRMIÈRE		ORDONNANCES MÉDICALES <small>*Ces 3 ne peuvent être exécutées qu'au Département de Pharmacie de l'Hôpital Ste-Justine</small>
	RELEVÉ FAIT	FAXÉ À LA PHARMACIE date-heure-init	
			<b>Étude SALIN (rc :111)</b>
			Le pharmacien responsable de cette étude est Denis Lebel (poste 5575; Paget 7928)
			L'assistant de recherche est Antoine Robelet (poste 2523; Paget 5748)
			Ne pas oublier d'inscrire le poids et la date de la prescription
			Médicament requis pour : date      heure
			Numéro du patient :
			Numéro de randomisation :
			Numéro de la visite :
			Patient sous IRRIGATION nasale (Dispensation pour 1 mois)
			<input type="checkbox"/> Aucun traitement <b>OU</b> <input type="checkbox"/> 1 bouteille de 1L de salin
			<input type="checkbox"/> Compte-gouttes en plastique Quantité désirée.....
			<input type="checkbox"/> Entonnoir
			Patient sous VAPORISATION nasale (Dispensation pour 1 mois)
			<input type="checkbox"/> Aucun traitement <b>OU</b> <input type="checkbox"/> 1 bouteille de 500 mL de salin
			<input type="checkbox"/> Vaporisateurs Quantité désirée.....
			<input type="checkbox"/> Entonnoir

## ANNEXE 21 : NOTE AU DOSSIER

Ce patient participe à une étude:

**PROJET PILOTE : Un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition.**

SVP contactez-nous si:

- vous prescrivez des médicaments à ce patient
- vous craignez qu'il souffre d'une otite
- pour une hospitalisation ou toute autre condition susceptible d'influencer notre étude.

Clinique d'ORL : 514-345-4931 ext 6033  
ORL de garde au 4788

Merci!

## ANNEXE 22 : ESTIMATION DES COÛTS

- **15 patients de 0-2 ans** utilisant l'eau saline sous forme goutte nasale
  - ✓ besoin en salin est de 2160 cc
  - ✓ utilisation de 3 bouteilles d'1 L de salin et de 5 flacons Salinex<sup>®</sup>
    - 3 flacons pour la 1<sup>e</sup> visite
    - 1 flacon pour la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> visite
  - ✓ Coût pour un patient est de  $1.10 \$ \times 3 + 3.70 \$ \times 5 = 21.80 \$$
  
- **5 patients de plus de 2 ans** utilisant l'eau saline sous forme de vaporisateur nasale
  - ✓ besoin en salin est de 1080 cc
  - ✓ utilisation de 3 bouteilles d'1 L de salin et de 9 vaporisateurs (changement au 10 jours avec procédure de rinçage)
  - ✓ Coût pour un patient est de  $1.10 \$ \times 3 + 3.83 \$ \times 9 = 37.77 \$$

**Dans ces conditions, le coût total pou 20 patients serait de**  
 $11.40 \$ \times 15 + 37.77 \$ \times 5 = 515.85 \$$

**Concernant la totalité des frais de gestion de l'essai clinique il faut se référer à la grille budgétaire.**

## ANNEXE 23 – COMPENSATION FINANCIÈRE

Je réclame la somme de 12\$ pour ma participation à un projet de recherche intitulé:

*Projet pilote: Un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité des lavages des cavités nasales à l'aide d'une solution saline dans la prévention des otites moyennes aiguës à répétition.*

# Protocole: 2510

Nom du patient: \_\_\_\_\_

Nom des parents: \_\_\_\_\_

Signature du parent: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Visite: \_\_\_\_\_

Chèque fait au nom de: \_\_\_\_\_

Adresse:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Approbation du Médecin: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Code Budgétaire: \_\_\_\_\_

Envoyé à Denise Desjardins étage C bloc 5

Date: \_\_\_\_\_