

SOMMAIRE

Introduction Générale	1
CHAPITRE 1 : GENERALITE SUR L OTITE EXTERNE	
MALIGNE	3
I – HISTORIQUE	4
II – RAPPELS ANATOMIQUES	5
A. Anatomie de l’oreille externe	5
1 -Situation et structure	5
1 - 1 - Le pavillon	5
1 - 2 - Le conduit auditif externe	6
2 – Innervation et vascularisation	10
2 - 1 - Innervation.....	10
2 - 2 - vascularisation.....	11
2-2-1- Les artères	11
2-2-2- Les veines	12
3- Rapport du conduit auditif externe	12
B. Anatomie de la base du crâne	14
C. Anatomie du nerf facial	15
III- ANATOMOPATHOLOGIE	17
IV - ETIO-PATHOGENIE.....	19
EPIDEMOLOGIE.....	19

A. Age	19
B. Sexe	19
C. Terrain.....	19
D. Agent.....	20
VI – ETUDE CLINIQUE	21
A. Symptomatologie révélatrice	21
B. Examen clinique	23
C. Examen complémentaire.....	24
1- Bactériologique	24
2- Autres examens biologiques	24
2-1- vitesse de sédimentation	24
2-2- Hémogramme	24
2-3- Exploration de la glycémie.....	25
2-4- Ionogramme sanguine	25
2-5- Etude du liquide céphalo-rachidien	25
3- Imagerie médicale.....	25
3-1- Exploration radiologiques	26
3-1-1 Tomodensitométrie	26
3-1-2 Imagerie par résonance magnétique.	27
3-2- Explorations isotopiques	28
3-3- Conclusion	28
D. Formes cliniques.....	28
1- Chez le diabétique	29
2- chez les immunodéprimés	30
3- chez l'enfant.....	30
Chez le sujet immunodéprimés	31
VII- DIAGNOSTIC.....	31
A- Diagnostic positif	32
B- Diagnostic différentiel	32

VIII- CLASSIFICATION.....	33
---------------------------	----

CHAPITRE 2 : BACTEROLOGIE DE L OER.....	34
---	----

I - LA FLORE DU CONDUIT AUDITIF EÂ 3 ER-NE	35
A- Les différentes flores du conduit auditif externe.....	35
1- la flore bactérienne:	35
2- la flore mycosique	36
B- Les facteurs de stabilité de la flore du CAE	37
C- Les perturbations de l'équilibre de la flore CAS	38
1- L'humidité	38
2- Les antiseptiques et antibiotiques locaux	38
3- Les actes chirurgicaux	39

I

II - RAPPEL BACTEROLOGIQUE SUR LE PSEUDOMONAS AERUGINOSA	39
--	----

A- Classification	39
13- Morphologie	40
C- Habitat	40
D- Caractères cultureux	41
E- Substances élaborées.....	41
F- Caractères biochimiques	42
G- Pouvoir pathogène	42

III - RESISTANCE BACTERIENNE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA	43
--	----

A- Généralités	43
1- Définition de la résistance	44
2- Facteurs favorisants.....	44

CHAPITRE 4 ASPECTS THERAPEUTIQUE	61
I-BUT DU TRAITEMENT	67.
II- TRAITEMENT CURATIF	63
A- Moyens médicaux	63
1- Antibiothérapie par voie générale	63
1-1- Aminocyclitolides	64
1-2- Céphalosporines de troisième génération	66
1-3- Quinolones de deuxième génération	69
1-4- Pénicillines	72
2- Antibiothérapie par voie locale	74
2-1- Principes	75
2-2- Différentes gouttes auriculaires	75
3- Équilibre du diabète	76
B- Traitement chirurgical	76
C- Traitement adjuvant	77
1- Antalgiques	77
2- Oxygénothérapie	77
3- Vitaminothérapie	79
D- Indications	79
1- Indications selon le stade de l'OEM.....	80
1-1- Au stade précoce de cellulite	80
1-2- Au stade d'OEM confirmée	80
1-3- Durée du traitement	81
2- Indications selon le terrain:.....	81
2-1- Traitement de l' OEM chez VII I	81

2-2 -Traitement de l'OEM chez l'enfant.....	82
2-3 -Traitement de forme clinique particulière: l'OEM aspérgillaire.....	82

E- CRITERES DE GUERISON	84
-------------------------------	----

III-TRAITEMENTPREVENTIE	85
-------------------------------	----

IV- PRONOSTIC	86
---------------------	----

<i>CHAPITRE 4 :ETUDE CLINIQUE ET ANALYTIQLTE.....</i>	<i>88</i>
---	-----------

I- MATERIEL ET METHODE	89
------------------------------	----

II- RESULTATS	90
---------------------	----

III- DISCUSSION	92
-----------------------	----

A- Sur le plan épidémiologique	92
--------------------------------------	----

B- sur le plan bactériologique	93
---	-----------

C- Sur le plan clinique	93
--------------------------------------	-----------

D- Sur le plan paraclinique	98
--	-----------

E- Sur le plan thérapeutique	95
------------------------------------	----

IV- SYNTHESE CLINIQUE	97
-----------------------------	----

CONCLUSION	98
------------------	----

RESLTMES.....	101
---------------	------------

BIBLIOGRAPHIE	
----------------------	--

ABBREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

β - lactamine : bêta-lactamine

CPS3G : céphalosporine de troisième génération

CAE : conduit auditif externe

CMI : concentration minimale inhibitrice

e.g : exempli gratia

FQ : fluoroquinolones

FTT : fosse infra-temporale

G6PD : Glucose -6-phospho-déshydrogénase

Ga : galium

i.e : idem

IRM : imagerie par résonance magnétique

IM : intra musculaire

IV : intraveineuse

OEM : otite externe maligne

ORL : oto-rhino-laryngologie

PC	: paires crâniennes
Ps.a	: pseudomonas aeruginosa
Q2G	:quinolones deuxième génération
Te	:technétium
TP	: thrombophlébite
TDM	: tomodensitométrie
vs	: vitesse de sédimentation
VO	: voie orale
V	: nerf trijumeau
VI	: nerf oculomoteur externe
VII	: nerf facial
VIII	: nef auditif
IX	: nerf glosso-pharyngien
X	: nerf pneumogastrique
X	: nerf spinal
XII	: nerf grand hypoglosse



GENERALITES SUR L'OTITE EXTERNE MALIGNE

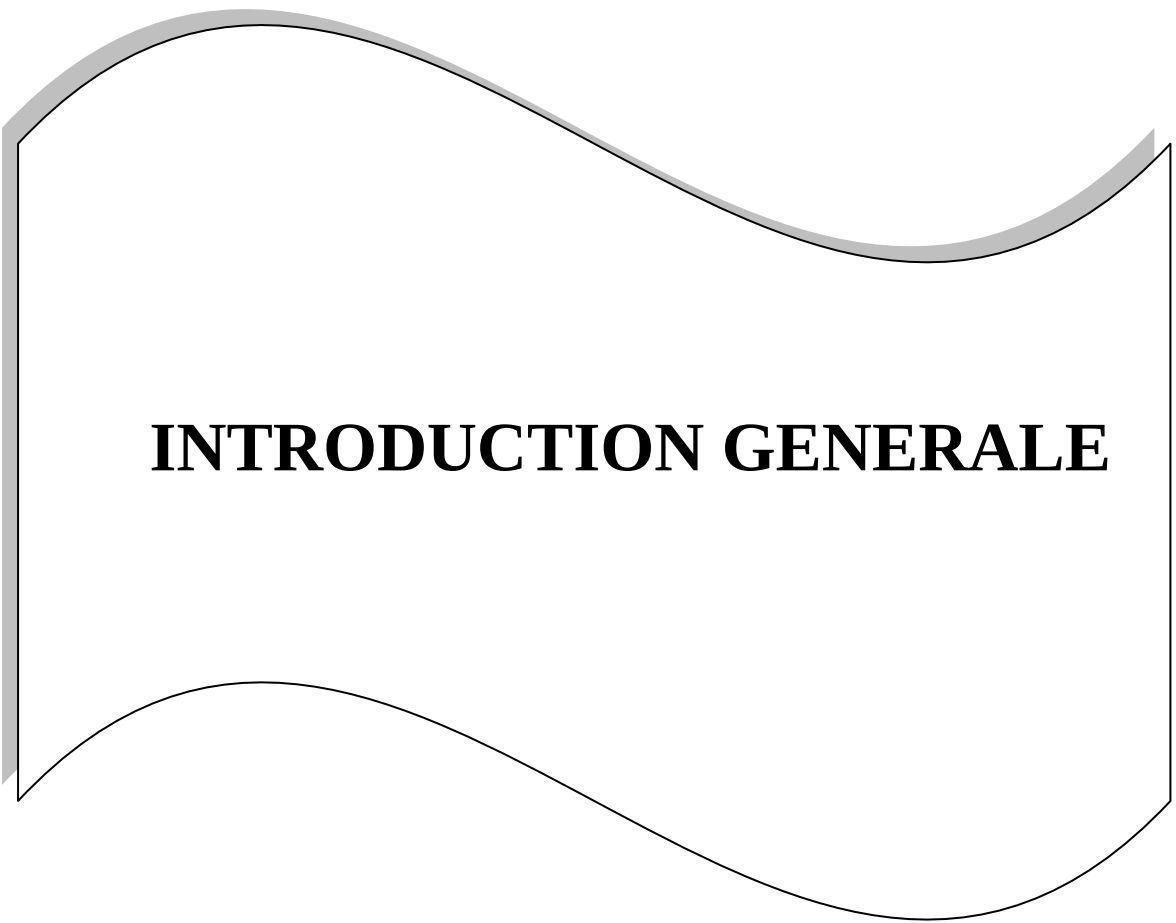
L'otite externe maligne (OEM) est indéniablement une urgence médicale grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et à laquelle peut être confronté l'ORL dans sa pratique quotidienne .

Elle n'a été décrite que récemment sur le plan nosologique par CHANDLER (1), et se définit comme une ostéomyélite du rocher dont le point de départ est le CAE .survenant généralement sur un terrain débilité, surtout diabétique ,elle est du de façon quasi –exclusive au *pseudomonas aeruginosa* (Psa) .

La prise en charge de cette affection a été améliorée de façon spectaculaire grâce à l'apport d'imagerie mais surtout grâce aux nouvelles molécules utilisées dans le traitement, notamment les quinolones de deuxième génération et les céphalosporines de troisième génération .

Notre travail concernant l'OEM s'est organisé en quatre parties :

Une première partie est consacrée aux généralités sur l'OEM et ceci pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans cette pathologie .La seconde traite les problèmes microbiologiques d'actualité posés par le Psa .quant a la troisième partie ,celle si intéresse les aspects thérapeutiques ,et nous terminons par une dernière partie qui rapporte une série limitée de 10 cas colligés dans le service d'ORL de l'hôpital Mohamed 5 de Meknes sur une durée de 3ans avec certaines particularités épidémiologiques et thérapeutiques.



INTRODUCTION GENERALE

1-HISTORIQUE :

En 1959, MELTZER et KELEMEN ont décrit pour la première fois l'histopathologie d'une variante d'otite externe grave, sur laquelle, des études seront menées particulièrement par CHANDLER(1).

Durant une période entre 1959 et 1972, 38 cas ont été décrits par J.R CHANDLER (2) qui rapporte 8 décès dans cette série et la fréquence élevée des paralysies faciales périphériques.

C'est grâce à l'étude analytique de ces cas que le même auteur a pu décrire une inflammation nécrosante du CAE due au Psa chez des diabétiques.

Cette inflammation s'étend aux tissus mous et à la base du crâne, entraînant des paralysies progressives des nerfs crâniens et le décès du malade. Pour cette raison, l'auteur propose le terme d'otite externe maligne (i.e. Malignant external otitis).

Entre 1972 et 1977, CHANDLER (3) rapporte 34 nouveaux cas dont la moitié décédés.

En 1979, COHN propose le terme d'otite nécrosante qui correspond mieux à la description histo-pathologique. Ce terme est repris par plusieurs auteurs.

En 1976, ZAKY fait état de 59 cas publiés dans la littérature anglo-saxonne.

II -RAPPELS ANATOMIQUES : (4-5-6)

A- ANATOMIE DE L'OREILLE EXTERNE :

L'oreille externe est la portion de l'appareil auditif qui collecte les sons vers le système tympano-ossiculaire . C'est l'organe de réception des sons qui correspond deux parties : le pavillon puis le conduit auditif externe . (Fig.1)(4)

1-Situation et structure :

1-1-Le pavillon :

Il est constitué par une lamelle cutanée plissée sur elle-même, armée de fibro-cartilage qui lui donne sa fixité , sa rigidité , sa forme et sa direction .

- Situation :

Le pavillon est uni à la paroi latérale du crâne par la partie moyenne de son tiers antérieur, restant libre dans le reste de son étendue. Il est situé en avant de la région mastoïdienne , au dessous de la région temporale, en arrière de l'articulation temporo-maxillaire et de la région parotidienne.

Il mesure en moyenne 60 mm dans l'axe vertical et 30 mm dans l'axe horizontal(5).

- Structure :

- a. Le fibro-cartilage :

Il occupe toute l'étendue du pavillon sauf au niveau du lobule .

- b. L'appareil musculo-ligamentaire :

- les ligaments sont au nombre de trois :les ligaments extrinsèques antérieur et postérieure et les ligaments intrinsèques .
 - les muscles sont rudimentaires :
 - les uns , extrinsèques, sont les muscles auriculaires à savoir le supérieur , l'antérieur et le postérieur .
 - les autres sont intrinsèques , au nombre de six .
- c. Le revêtement cutané , fin, adhère au fibrocartilage .(5)

1-2-Le conduit auditif externe :

C'est un canal formé de deux parties (Fig .2) : une cartilagineuse externe faisant suite au pavillon , et l'autre, osseuse, interne s'étend jusqu'au tympan .La démarcation entre le C AE et le pavillon est la zone du méat auditif externe.

Le CAE est situé en arrière de l'articulation temporo-maxillaire, en avant de la mastoïde , au dessus de la région parotidienne et au dessous de l'étage moyen du crâne .

- **Direction :**

Le conduit se porte d'abord en arrière et en dedans , puis en avant et dedans . Il décrit ainsi une courbe à convexité supérieur et l'extrémité interne du conduit se trouve située sur un plan inférieur à l'orifice externe .Dans son ensemble , le conduit est presque transversal et donc légèrement oblique en avant et en bas .(5)

- **Structure :**

Le CAE est constitué par une charpente fibro-cartilagineuse endehors, puis osseuse en dedans , toutes deux tapissées par un prolongement de la peau du pavillon.

- a- **La portion fibro-cartilagineuse :**

Elle est cartilagineuse en bas et fibreuse en haut :

la lame cartilagineuse a la forme d'une gouttière à concavité supérieure , et se continue en dehors avec le cartilage du pavillon , en dedans avec l'os tympanal .

– la lame fibreuse constitue la partie supérieure et postérieure et complète en haut la paroi du conduit fibro-cartilagineux.

b -La portion osseuse :

La portion osseuse représente à peu près les deux tiers internes du CAE , soit environ 16mm .Elle est constituée par :

→ L'écaille du temporal, en haut, dans sa portion horizontale sous – zygomatique, sur une surface étroite en dedans (2à3 mm) , large en dehors (8 à 10 mm).

→L'apophyse mastoïde , en arrière , dans sa portion squameuse.

→Le tympanal complète le conduit en formant une gouttière à Concavité supérieure.

Ses dimensions sont très variables suivant les sujets formant Souvent une simple gouttière , Parfois presque un cylindre.

– Sa lèvre antérieure, mince, s'enroule sur elle-même en arrièreet en dedans formant une sorte de console. C'est la corne tympanale antérieure .Cette corne s'applique contre la face postérieure du tubercule zygomatique postérieur dont elle est séparée par la portioninitiale de la fissure petro-tympanique.

La jonction de son bord antérieur avec l'écaille du temporal forme la scissure de GLASER .Du bord inférieur se détache l'apophyse tubaire qui prend part à la constitution de la trompe d'Eustache.

– Sa lèvre postérieur, large, s'unit a l'apophyse mastoïde par la scissure tympano-squameuse postérieure qui disparaît précocement .Seul persiste un mince sillon superficiel .

L'orifice osseux externe est formé en grande partie par le tympanal :

- en avant, très mince ;

- en arrière, épais, rugueux, oblique en bas et en dehors .

Au niveau de l'angle postéro- supérieur, une lamelle curviligne Concentrique à l'axe du conduit, se détache de l'écaille du temporal : c'est l'épine supra-méatique (de Henlé). Cet orifice donne attache à la portion fibro-cartilagineuse.(5)

c- Le revêtement cutané :

Il prolonge en dedans la peau du pavillon, se continue en dedans avec la couche externe du tympan et adhère étroitement aux parois , particulièrement au niveau des structures et de la corne tympanale antérieure .

Dans la portion fibro-cartilagineuse , la peau est épaisse doublée d'une faible quantité de tissu adipeux et recouverte de poils fins .Elle contient des glandes sébacées et des glandes cérumineuses.

Dans la portion osseuse , la peau est lisse , sèche , adhérente périoste et d'autant plus mince que l'on se rapproche du tympan. (5)

2-Innervation et vascularisation de l'oreille externe :

2-1-Innervation :

2-1-1-Innervation sensitive :

Quatre nerfs participent à l'innervation de l'oreille externe :

- le nerf facial : il donne une branche à la sortie du trou stylomastoidien qui contourne par en dessous et en arrière le conduit auditif , et colonise les téguments du conduit et du pavillon au niveau de la jonction conduit osseux-conduit cartilagineux. Le

territoire innervé comprend la face postérieure et inférieure du CAE , une partie de la membrane tympanique, la région de la conque, une partie de la racine de l'hélix et de la fossette naviculaire, et dépend de l'intermédiaire de Wrisberg.

-le nerf pneumogastrique : il intervient également dans la sensibilité du conduit par l'intermédiaire du rameau anastomotique de la fosse jugulaire .Ce nerf chemine à la face antéro-externe de la fosse jugulaire et pénètre par l'ostium introitus (à la face externe de la fosse jugulaire).Il rejoint la branche du nerf facial destinée à l'oreille externe .Le territoire sensitif du pneumogastrique est superposable à celui du facial.

Le rameau sensitif du CAE , branche du facial contient ainsi :

- des fibres de l'intermédiaire de Wrisberg ,
- des fibres du pneumogastrique .

- **le nerf trijumeau** :par le biais de la branche auriculotemporale il participe à la sensibilité du pavillon et du CAE pour sa paroi antérieure et une partie de la membrane tympanique.

- **le plexus cervical superficiel** : il donne une branche auriculaire qui innerve la plus grande partie de l'hélix, de l'antitragus et du lobule ainsi que la totalité de la face interne du pavillon. (4)

2-1-2-**Innervation motrice** :

Le nerf facial par le biais d'un rameau auriculaire postérieur innerve les muscles auriculaires postérieurs et supérieurs. Un rameau temporal de la branche temporofacial innerve le muscle auriculaire antérieur.(4)

2-2-**Vascularisation** :

2-2-1-Les artères :

Le pavillon est vascularisé par deux artères, et tributaire de la carotide externe :

- l'artère auriculaire antérieure, branche de l'artère temporale superficielle, et donne trois artères terminales : l'artère de l'hélix, l'artère de la racine de l'hélix et l'artère antérieure du lobule.

- l'artère auriculaire postérieure parcourt le sillon rétro-auriculaire en avant du muscle auriculaire postérieur ; elle donne elle-même plusieurs branches au pavillon. Certains d'entre elles sont dites perforantes. La vascularisation du CAE est assurée pour la partie fibro-cartilagineuse par une branche de l'artère auriculaire postérieure. la partie osseuse est irriguée par l'artère tympanique ou auriculaire profonde, branche de la maxillaire interne. Elle accède à la région du CAE soit au travers du tympanal soit par la scissure de GLASSER. (4)

2-2-2-Les veines :

Le drainage veineux du pavillon se fait en avant par le biais de la veine temporale superficielle et en arrière par la veine auriculaire postérieure et occipitale superficielle. Les veines du CAE se drainent dans le réseau veineux antérieur ou postérieur précité. (4)

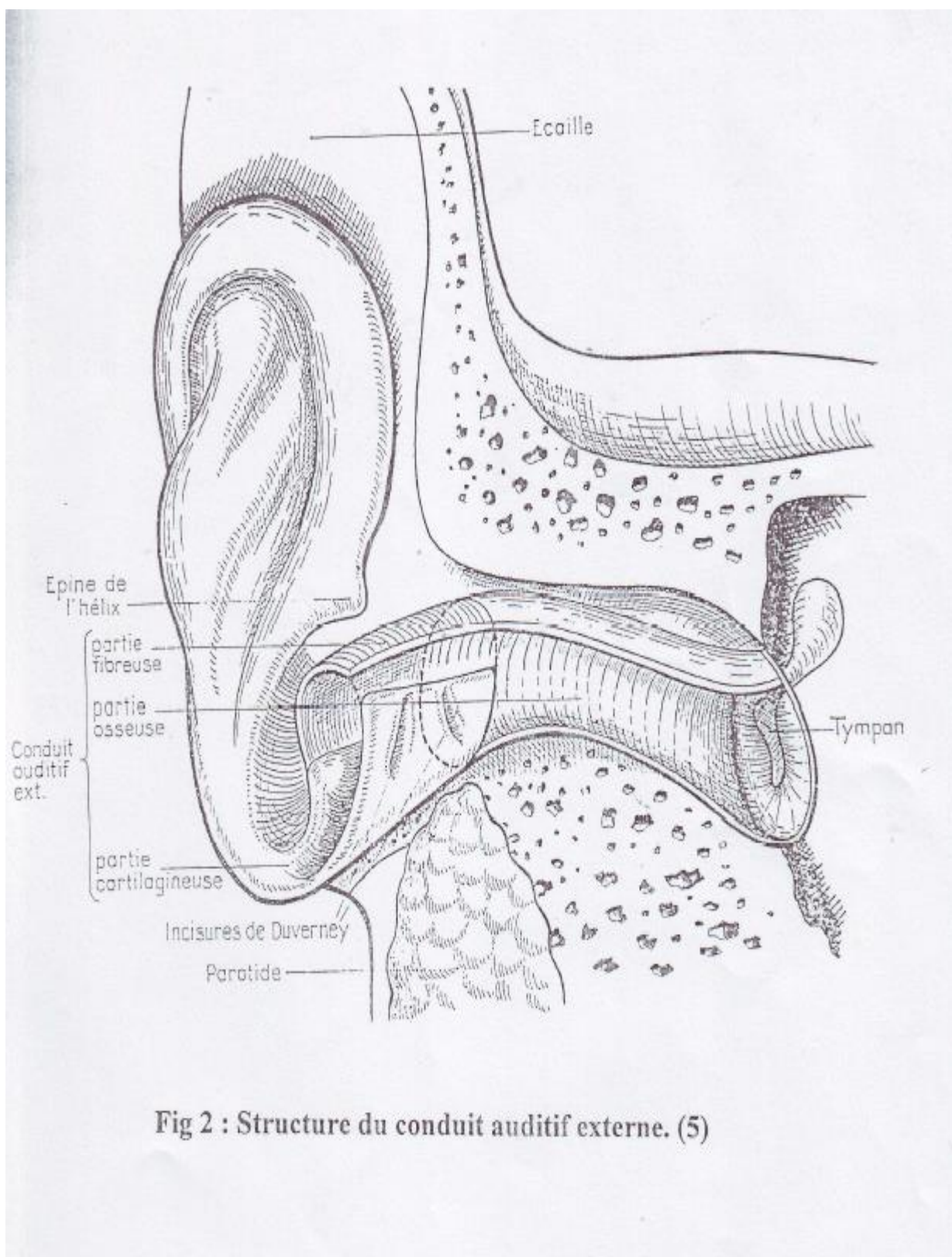


Fig 2 : Structure du conduit auditif externe. (5)

3-Rapports du conduit auditif externe :

- La paroi antérieure répond à l'articulation temporo- mandibulaire.(Fig5)

- en dedans, la mince lame osseuse de l'os tympanal est séparée des 2/3 internes du condyle de la mandibule par du tissu cellulo-graisseux.en dehors, le conduit cartilagineux est séparé du 1/3 externe du condyle mandibulaire par un prolongement parotidien ; le nerf facial s'épanouit à ce niveau.

- La paroi postérieure est séparée des cellules mastoïdiennes par une cloison osseuse d'épaisseur variable. De fins canalicules vasculaires relient ces cellules au conduit.

La troisième portion du canal facial descend dans la partie interne de ce massif osseux qui la prolonge : c'est le massif du facial (deGellé).La paroi postérieure du CAE entre en rapport avec la moitié inférieure du canal facial. Une épaisseur d'os de 3 à 4 mm sépare le nerf facial de l'angle postéro-inférieur du conduit osseux dans sa portion tout interne .

- La paroi supérieure répond :

- en dehors , dans son segment chondromembraneux , à la région temporale immédiatement sus-jacente.

- en dedans , dans son segment osseux , à l'étage moyen de la base du crane.

- La paroi inférieure répond à la parotide dont la capsule adhère au périchondre .
- .L'extrémité externe est un orifice ovalaire qui s'ouvre dans la conque .
- .L'extrémité interne est un orifice circulaire fermé par la membrane Tympanique.

(4-5-6)

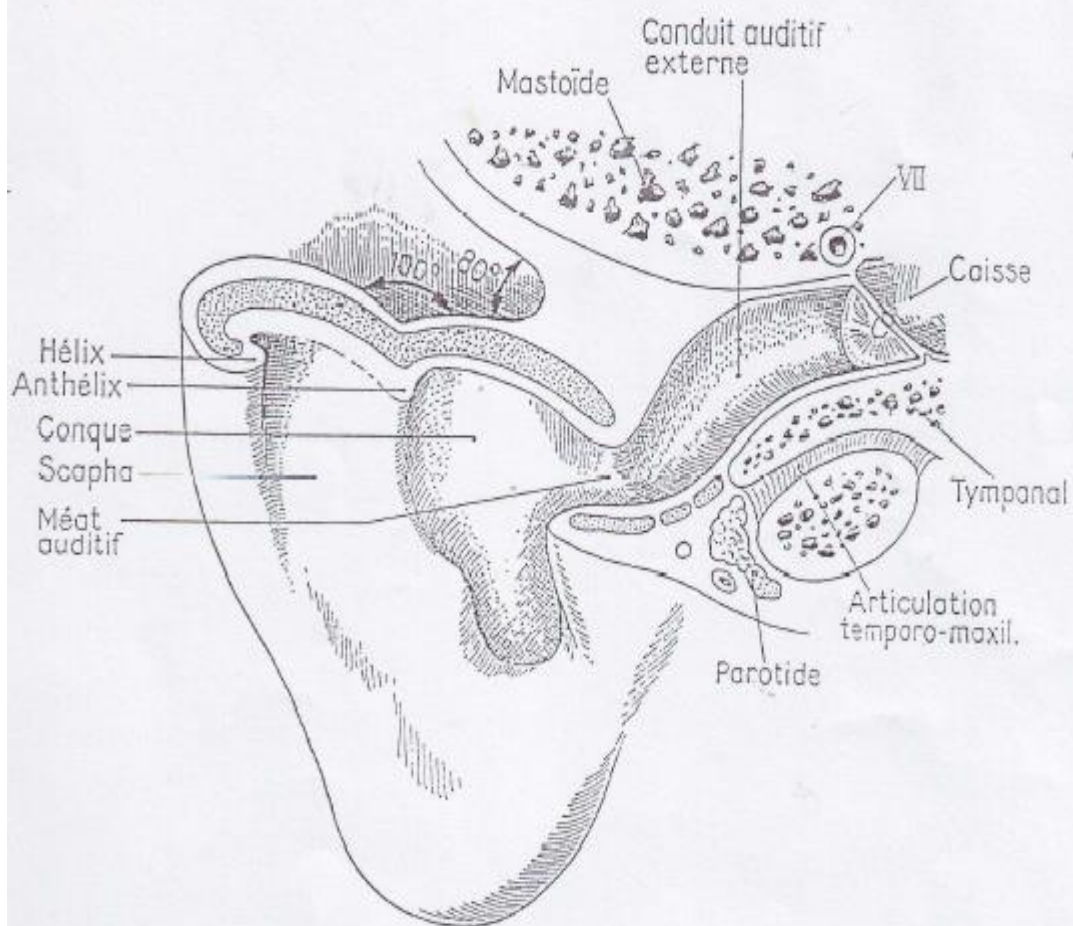


Fig 3 : Rapports du conduit auditif externe. (5)

B-ANATOMIE DE LA BASE DU CRANE :

La base du crane presente deux faces :

- une face endocranienne ou supérieure ;
- une face exocranienne ou inférieure.

Cette dernière est divisée en deux parties : l'une antérieure, est articulée avec le massif facial ; et l'autre postérieure , libre , est constituée par l'os sphénoïdal, les os temporaux et l'os occipital.

On distingue au niveau de la partie postérieure des orifices importants livrant passage aux nerfs et /ou vaisseaux :

–le trou déchiré antérieur , le trou petit rond qui livre passage à l'artère méningée moyenne, le trou ovale qui livre passage au nerf maxillaire inférieur , l'orifice externe du canal carotidien , le trou stylomastoidien qui livre passage au nerf facial et les vaisseaux stylomastoidiens, le trou occipital , la fosse jugulaire et le canal condylien antérieur ou s'engage le nerf grand hypoglosse.

– Il faut savoir que le rocher est une pyramide quadrangulaire à grand axe oblique en avant et en dedans qui présente un sommet , une base et quatre faces :

– Une face endocranienne antérieure qui contribue à former l'étage moyen de la base du crane et répond au lobe temporal .

–Une face endocranienne postérieure qui contribue a former l'étage postérieur de la base du crane et répond au cervelet.

– Une face exocranienne postérieure , triangulaire a sommet antéro-interne , à base externe répond à la mastoïde , elle présente de dehors en dedans : le trou stylo mastoidien

, l'apophyse styloïde , la fosse jugulaire , l'orifice d'entrée du canal carotidien , la crête jugulaire et la fossette pyramidale.

—

— La dernière face est la face exocranienne , antérieure , aussi de forme triangulaire à sommet antéro-interne ; elle présente de dehors en dedans : la caisse du tympan , la portion osseuse de la trompe d'Eustache et le canal du muscle du marteau

— Le sommet qui est tronqué et inégal ; il participe à la constitution du trou déchiré antérieur et présente l'orifice de sortie du canal carotidien.

—

— La base répond dans toute son étendue à la région mastoïdienne à sa partie antéro-supérieure ; elle présente l'orifice externe du CAE .(4-5-6-7)

C - ANATOMIE DU NERF FACIAL :

Le nerf facial est un nerf mixte , formé par deux racines : l'une motrice , est le facial proprement dit (VII) et l'autre , l'intermédiaire de Wrisberg (VIIbis) .

Le trajet du facial est divisé en trois segments : le segment intracrânien , le segment intra-pétreux situé dans la roche , et le segment extra-cranien.

Nous allons donner un aperçu sur le segment intra-pétreux car le plus important dans la pathologie décrite .

Après avoir fait son trajet intracrânien , le nerf facial pénètre dans le conduit auditif interne et suit le canal de FALLOPE , où il présente alors trois portions successives :

la portion labyrinthique : le nerf facial passe entre le limaçon et le vestibule, et entre en rapport avec la face endocrânienne du rocher, en haut ; l'origine de la lame des contours, en bas, et le limaçon, en avant et en dedans.

la portion tympanique : à ce niveau, le nerf facial est situé sur la paroi interne de la caisse du tympan, au dessus et en arrière de la fenêtre ovale.

la portion mastoïdienne : le nerf facial descend verticalement dans l'épaisseur du massif osseux de Gellé, compris entre la cavité tympanique, l'antre et les cellules mastoïdiennes ; puis le facial quitte le crâne par le trou stylomastoidien pour s'engager dans la loge parotidienne et donner ensuite ses branches terminales. (4-5-6-7)

III - **Anatomopathologie** :

Au stade initial : un granulome est pratiquement toujours présent (90% des cas) à la jonction des portions osseuses et cartilagineuses du CAE.

L'étude de ce granulome met en évidence des lésions inflammatoires non spécifiques. Il existe au niveau du cartilage une réaction fibreuse probablement d'origine ischémique.

A un stade plus évolué, on retrouve au niveau du CAE une nécrose cartilagineuse et osseuse.

Le stade ultérieur est caractérisé par la survenue d'une ostéite du temporal et de la base du crâne associée à des lésions inflammatoires et/ou nécrotiques des nerfs crâniens, et, parfois, à des complications telles qu'une thrombophlébite du sinus latéral et de la veine jugulaire interne. La propagation de l'infection vers la base du crâne s'effectue essentiellement en suivant les axes vasculaires, les tissus graisseux et aponévrotiques plutôt que par les traînées cellulaires du rocher. (7)

IV -ETIO-PATHOGENIE:

L'OEM débute par une infection des tissus mous Du CAE. Le germe est inoculé par une minime érosion du conduit , Souvent provoquée lors de la mise en place d'une prothèse auditif ,d'un grattage , d'une extraction de polypes du CAE , d'un lavage d'oreille et extraction de bouchon de cérumen.

Ainsi , l'infection se développe (Diag1) tout d'abord au niveau des fissures de SANTORINI,entre les portions osseuses et cartilagineuse du CAE .Un tissu de granulation se formerait donnant des polypes du conduit .

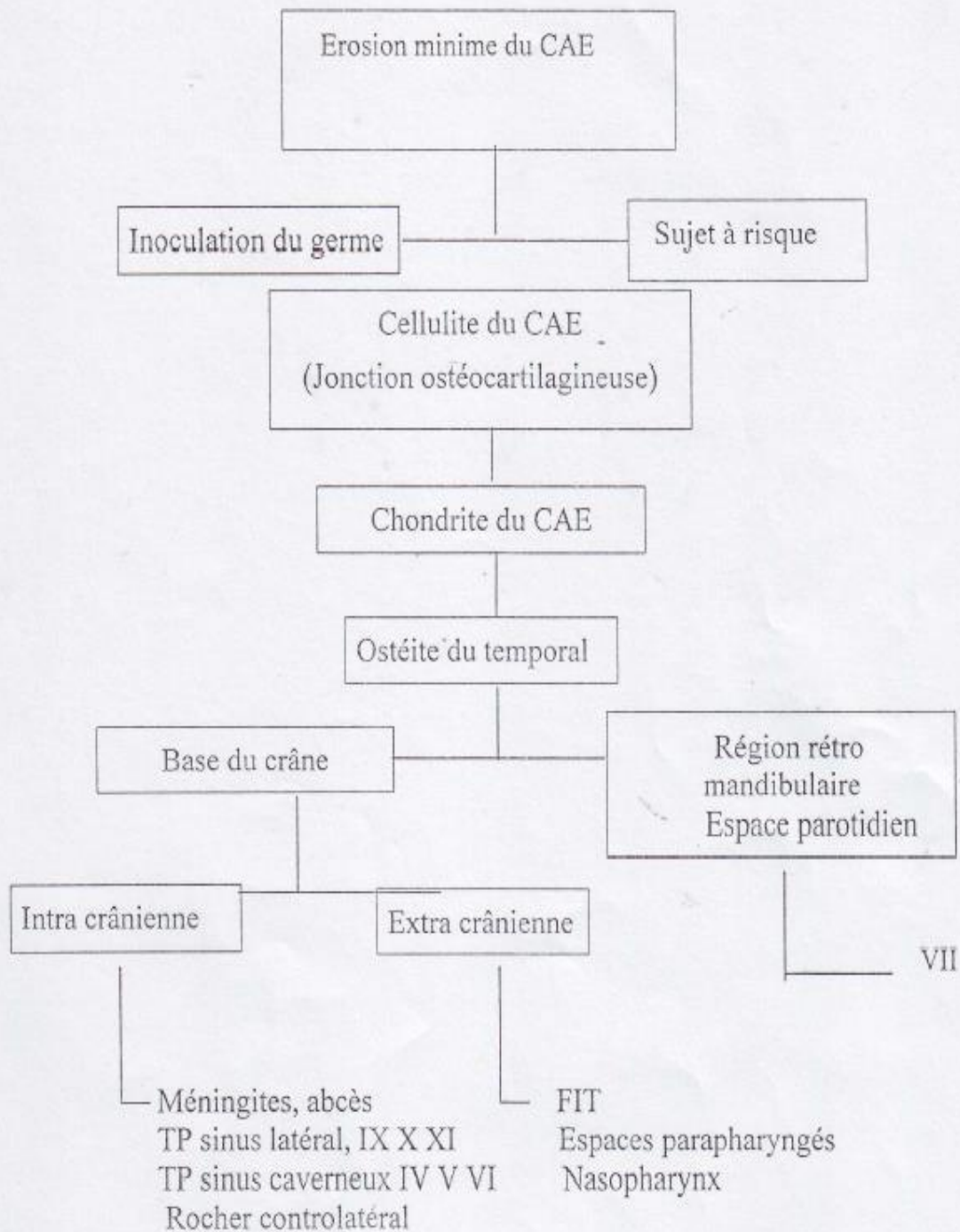
A partir de là (Fig.4), l'infection entraîne une nécrose des tissus mous péritemporaux :

- en arrière , vers la région stylo-mastoidienne avec atteinte du nerf facial à sa sortie du crane.

- en avant, vers la région parotidienne et l'articulation temporo-maxillaire.

- au stade suivant , c'est l'os temporal lui-meme qui se nécrose particulièrement la région mastoidienne , avec extension le long du bord inférieur du rocher jusqu'à sa pointe et l'occipital, englobant les paires craniennes du 5 au 12 . par contre , le labyrinthe et la cochlée seraient rarement atteints.

Enfin , l'infection traverse la barrière méningée et détermine une meningite habituellement mortelle.(4-7)



Diag. 1 : Pathogénie de l'otite externe maligne

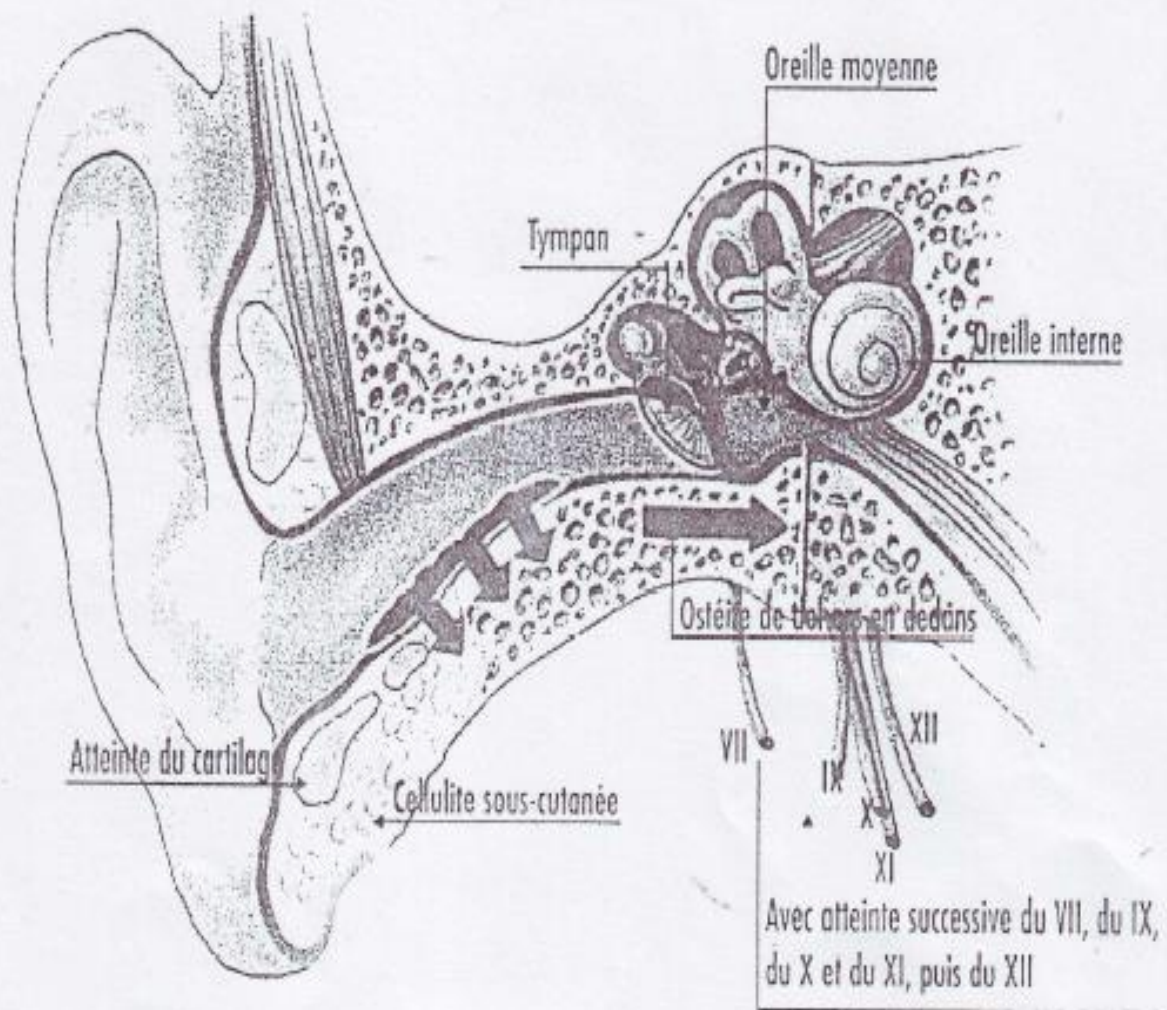


Fig 4 : Progression de l'otite externe maligne. (8)

V -EPIDEMIOLOGIE :

A-AGE :

L'affection survient surtout entre 60 et 70 ans avec des extremes allant de 30 mois à 92 ans .

B-SEXE :

Il y a une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 2/1 .

C-TERRAIN :

Le terrain est souvent caractérisé par une immunodépression induite par plusieurs facteurs , tels que la chimiothérapie cytotoxique immunosuppressive , la corticothérapie , les hémopathies malignes , le SIDA ou le diabète .

En effet , le diabète entraine une diminution des capacités de défense immunitaire et des lésions vasculaires , notamment au niveau de petits vaisseaux , qui déterminent la microangiopathie diabétique . Cette dernière fait apparaître des phénomènes ischémiques au niveau de la peau du CAE , ce qui entraine une hypoperfusion et une dégénérescence du derme et du cartilage de ce conduit .

Alors chez le patient atteint par le VIH, la genèse d'OEM est multifactorielle liée à la prescription d'antibiotiques tel que le cotrimoxazole donné en prophylaxie de la pneumocytose , qui modifie la flore bactérienne local, et , à l'immunodépression elle-meme , qui ne concerne pas seulement l'immunité à médiation cellulaire (diminution du taux de CD4), mais aussi l'immunité non spécifique avec une neutropénie multifactorielle (infection par le VIH , administration d'antiviraux , l'insuffisance médullaire).

Enfin , l'infection par le cytomégalo virus , fréquente dans le SIDA, comporte un effet immunosuppresseur direct . (8-9-10-11)

D-AGENT :

L'agent pathogène de l'OEM est essentiellement le *Pseudomonas aeruginosa* présent dans plus de 95% des cas , qui est un germe gram négatif aérobie stricte et saprophyte ubiquitaire .

Les autres germes rencontrés sont : *Staphylococcus aureus* et *Epidermidis* , *Proteus mirabilis* , *Aspergillus fumigatus* ou *flavus*, *Candida albicans*, *Scedosporium asiosporium*, *Salmonella* *Mycobacterium tuberculosis*.(12-13-14-15-16-17)

VI-ETUDE CLINIQUE :

La difficulté du diagnostic d'otite externe maligne peut aboutir à un retard thérapeutique .Le stade initial est aspécifique et difficile à distinguer de l'otite externe banale .

Le caractère dangereux de l'otite doit etre fortement suspecté chez tout patient à risque . (18)

A-SYMPATOMATOLOGIE REVELATRICE :

L'OEM se manifeste selon le stade de gravité par :

- Signes otologiques :

→ Une otalgie : bien tolérée au debut , elle est rapidement intense et invalidante et irradie souvent vers les régions temporale et cervicale.

→ Une otorrhée : elle est purulente , parfois hémorragique , d'aspect bleuté et nauséabonde , évocatrice du bacille pyocyane . Elle est tenace , s'étale sur plusieurs semaines et résistante aux traitements habituels de l'otite externe.

→ Une hypoacousie : elle est inconstante et modérée, due à l'obstruction du CAE .(19)

- Atteinte des paires crâniennes(PC) :

→ La paralysie faciale périphérique : elle est souvent complète et présente une fréquence de 20 à 50 %.

→ L'atteinte des autres nerfs crâniens est retrouvée dans 14 à 35% des cas et signe d'extension de l'infection à la base du crâne .

- La paralysie du nerf Glosso-pharyngien ou IX entraîne une dysphagie , des troubles de déglutition , avec risque de fausses routes , et disparition du goût au niveau de la partie postérieure de la langue . A l'examen , on trouve le signe du rideau.

- La paralysie du nerf pneumogastrique ou X est à l'origine de dysphagie avec reflux des liquides par le nez et de dysphonie .

- La paralysie du nerf spinal ou XI est responsable d'un déficit de l'élévation de l'épaule ainsi que la rotation de la tête du côté opposé. La paralysie du nerf grand hypoglosse ou XII se manifeste par l'immobilité de l'hémilangue homolatérale à la lésion .

Beaucoup plus rarement , on peut noter une atteinte du V et VII signant l'atteinte de l'apex pétreux voire une extension contralatérale.

- La paralysie du nerf trijumeau ou V est responsable de l'hypoesthésie de l'hémiface et de l'atteinte des muscles masticateurs.

- La paralysie du nerf moteur oculaire externe ou VI explique l'apparition d'un strabisme convergent . (19)

De rares extensions au sinus caverneux avec paralysie du 3 et du 4 sont décrites . (19)

→Le syndrome méningé peut être retrouvé en phase terminale . il s'agit d' une méningite purulente à Psa .(7)

B - EXAMEN CLINIQUE :

L'otoscopie , après aspiration douce et précautionneuse des sécrétions purulentes , systématiquement adressées en bactériologie pour étude , retrouve un CAE inflammatoire , plus ou moins sténosé par l'œdème avec présence quasi-constante d' un tissu de granulation saignant au contact ; celui- ci siège au niveau du plancher du conduit à la jonction des portions cartilagineuses et osseuses .

Ce granulome est parfois étendu à tout le CAE . Une biopsie doit être systématiquement réalisée pour étude .

La membrane tympanique est le plus souvent normale , mais peut être masquée par le granulome .

La palpation avec le stylet à travers le granulome peut mettre en évidence une cavité qui témoigne d' une ostéite du tympanal .

L'examen pavillon retrouve un œdème du méat auditif et parfois du pavillon , avec chondrite de celui-ci.

Une infiltration des parties molles des régions sous et rétro-auriculaire ainsi que temporal peut être retrouvée .

Il peut exister un trismus , signe d'irritation du masséter ou d'extension du processus infectieux à l'articulation temporo-mandibulaire.

L'examen clinique doit absolument comprendre l'examen du PC à la recherche d'un déficit éventuel .(4)

Le reste de l'examen ORL est cervico-facial.

C- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1-Bactériologique :

Le prélèvement systématique du pus du CAE permet de mettre en évidence le germe en cause qui est , dans 95% des cas , le Ps.a .

Un antibiogramme doit être réalisé pour tester la sensibilité du germe aux différents antibiotiques.(19)

2-Autres examens biologiques :

2-1-Vitesse de sédimentation :

La VS constitue un moyen de diagnostic facile , fiable , et qui permet de suivre l'évolution de la maladie sous traitement .

Elle est généralement très accélérée , dépassant 80 mm à la première heure. (18)

2-2-Hémogramme :

Il montre parfois un syndrome inflammatoire ou une anémie.(18)

2-3-Exploration de la glycémie :

Cette exploration est systématique chez tout les malades.(19)

2-4-Ionogramme sanguin :

L'exploration de l'urée sanguine et de la créatinémie est nécessaire avant de démarrer le traitement car l'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques, chez des malades dont la fonction rénale peut être déjà précaire.

La protidémie est à pratiquer surtout chez l'enfant, car la malnutrition est un facteur prédisposant de l'OEM.(7)

2-5-Etude du liquide céphalo-rachidien :

La PL se fera devant toute suspicion de méningite.

Le LCR est souvent normal. Ce n'est qu'au stade terminal que l'on retrouve des signes plus ou moins marqués de méningite purulente à Ps.a.(4-18-20-21)

3-Imagerie médicale :

L'OEM est donc une affection gravissime, potentiellement létale en cas de retard diagnostique, ou de traitement inadapté. Au demeurant, elle touche une population débilisée chez qui la thérapeutique elle-même n'est pas sans risque : il est donc particulièrement important pour le clinicien de pouvoir compter sur un test qui permettra un diagnostic précoce et fiable et qui l'aidera à définir le moment de la guérison.

La place des techniques d'imagerie va être :

- de préciser la localisation et l'étendue de l'infection.
- d'évaluer l'efficacité thérapeutique pour juger du moment opportun pour arrêter le traitement.

Actuellement, ces techniques reposent sur :

- La TDM et IRM.
- Les explorations isotopiques , à savoir lscintigraphie osseuse au technétium ou au gallium , chacune présentant des avantages et des limites.(19-22-23)

3-1-Explorations radiologiques :

3-1-1-Tomodensitométrie(TDM) :

La TDM met en évidence l'atteinte des parties molles du CAE,mais surtout l'ostéolyse du tympanal et de la base du crane.L'examen doit intéressé aussi la partie inférieure du CAE ou les lésions débutent etprédominent .L'extension à la mastoïde et à la partie infra-temporale peuvent etre mésestimées.

L'aspect normal du CAE et de l'oreille moyenne n'élimine pas le diagnostic d'OEM car les lésions peuvent etre discrètes .

La TDM en fenetre osseuse n'a pas d'intérêt pour la surveillance ultérieure car ces images lésionnelles ne disparaissent pas ou très lentement meme sous traitement . (24)

3-1-2-Imagerie par résonance magnétique(IRM) :

L'IRM montre mieux l'atteinte des tissus mous que celle de l'os .Elle décèle ainsi précocement l'atteinte de la médullaire osseuse , des parties molles voir une atteinte controlatérale .

L'IRM donne une cartographie précise , précoce de la diffusion de la maladie et permet de suspecter des modifications osseuses , mastoïdiennes et de la base du crane , avec une clinique et une TDM normal .

De plus l'IRM évolue précocement l'atteinte des forams nerveux préjugant de l'atteinte nerveuse avant l'apparition des signes cliniques.

Enfin, elle décèle l'atteinte méningée , grace aux séquences pondérées T2avec gadolinium , témoignant de la diffusion cérébrale de la maladie.

Son intérêt dans la surveillance de l'évolution est plus discuté car les images restent longtemps pathologiques.(24)

3-2-Explorations isotopiques :

Deux traceurs sont utilisés dans les explorations isotopiques :

- Le technétium(Tc99)

- Le gallium (Ga 67)

La scintigraphie au Tc 99 permet le diagnostic précoce d'une ostéomyélite du rocher et de la base du crane .Le Tc 99 se fixe sur les zones d'activité ostéogéniques correspondant aux destructions osseuses provoquées par l'infection . Sa négativation confirme la guérison mais, elle est très tardive puisque la scintigraphie osseuse au Tc 99 reste positive durant 1an.

Le gallium quant à lui est un traceur bien connu de l'inflammation. Il se fixe sur les zones inflammatoires des tissus mous et de l'os . La scintigraphie au gallium garde un intérêt par sa bonne sensibilité mais a une faible résolution spatiale , ne permettant pas une cartographie exacte de la diffusion . (25-26-27)

3-3-Conclusion :

Chacune des techniques d'imagerie a des avantages et des inconvénients .

- TDM et IRM offrent une excellente résolution et évaluent parfaitement l'extension de l'infection. Toute fois , du fait de leur médiocre sensibilité , elles ont peu d'intérêt à la phase précoce du diagnostic mais elles permettent de le confirmer en cas de destruction osseuse avérée. Elles sont inutiles pour le suivi thérapeutique.

- La scintigraphie au Ga semble tout aussi sensible et plus spécifique que la scintigraphie au Tc , surtout si elle est quantifiée , et apparaît comme essentielle au suivi thérapeutique. Sa normalisation aurait une excellente valeur prédictive de guérison , permettant l'arrêt de l'antibiothérapie .

Ainsi , pourrons- nous conclure qu'il n'existe pas un test idéal unique, permettant à la fois un diagnostic positif précoce et fiable puis un diagnostic de guérison .En effet, seule la conjonction de plusieurs examens pourrait optimiser la prise en charge de l'OEM afin d'en limiter la mortalité et la morbidité. (19)

D-FORMES CLINIQUES :

1-Chez le diabétique :

Les personnes diabétiques, que ce diabète soit latent ou déjà connu , apparaissent particulièrement exposées aux maladies infectieuses.

Chez le diabétique, l'otite externe détermine , au début , un tableau clinique identique à celui observé chez les personnes saines et non diabétiques .Par la suite , et par l'association au terrain diabétique d'un germe virulent et en l'absence d'un traitement adapté , le tableau de l'otite externe s'aggrave par la persistance de l'otalgie . L'apparition de complications neurologiques , notamment la paralysie faciale , et des lésions ostéolytiques qui diffusent vers la base du crane , évoluant le plus souvent vers le décès du patient . Cette otite externe est appelée , vue son évolution fatale, OEM ou otite externe nécrosante progressive des diabétiques.(10)

2-Chez les immunodéprimés :

L'OEM est également retrouvé sur d'autres terrains immunodéprimés notamment dans les hémopathies , les patients sous immunosuppresseurs ou corticothérapie et les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) .

Dans ce dernier cas , l'OEM survient chez des patients plus jeunes et tardivement dans l'évolution de la maladie (4ans en moyenne).

Le tissu de granulation est parfois absent .Le pyocyanique n'est plus le germe prédominant , l'aspergillus étant retrouvé de façon plus fréquente .

L'infection est alors plus sévère avec un taux de mortalité élevé.(19-28)

3-Chez l'enfant :

Chez l'enfant les cas rapportés sont rares, concernant des diabétiques , des enfants anémiques et malnutris ou des enfants sous chimiothérapie essentiellement .

Le diagnostic est difficile , les germes sont plus variés.L'OEM chez l'enfant se complique plus fréquemment et plus précocement de paralysie faciale. Cette prédisposition a été attribuée aux particularités anatomiques du nerf facial avec une localisation plus superficielle du trou stylo-mastoidien et une localisation plus médiane de la jonction ostéo-cartilagineuse du CAE .(19-29)

4-Chez les sujets immunocompétents :

Il est intéressant de noter également que l'on retrouve des OEM chez des sujets immunocompétents dans une proportion non négligeable(10% environ), et dont la clinique et l'évolution est semblable à celle du sujet agé diabétique.(30-31)

VIII-DIAGNOSTIC :

A-DIAGNOSTIC POSITIF :

Il s'établit sur :

des signes obligatoires tels qu'une otalgie qui irradie souvent vers les régions temporal et cervical , un œdème inflammatoire du CAE, un tissu de granulation au niveau du plancher du CAE , des signes scintigraphiques positifs et essentiellement la présence de Psa après prélèvement de pus du conduit et examen bactériologiques.

des signes mineurs tels que les signes radiologiques positifs, un diabète , un terrain débilité et une atteinte des nerfs craniens.(32)

B-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il peut se discuter avec :

– L'otite externe diffuse : Cette affection peut être très douloureuse et survenir chez les diabétiques. Le germe en cause peut être le pyocyanique.

Il n'existe pas de granulome et la scintigraphie osseuse peut parfois retourner un foyer d'hyperfixation .Elle guérit en 1 à 2 semaines sous traitement médical

– *L'épithélioma du CAE* : Il sera affirmé par l'examen histologique du granulome après biopsie . La symptomatologie clinique et radiologique proche de l'OEM et des

biopsies négatives peuvent égarer le diagnostic .La présence d'adénopathies métastatiques prétragiennes ou parotidienne peut orienter le diagnostic .

– *Le granulomateuse de Wegener* : Rare, une forme purement otologique avec présence d'un granulome inflammatoire peut inaugurer la maladie .L'examen histologique retrouve une vascularité nécrosante.

– *La tuberculose de l'oreille moyenne* :Elle se traduit par une otorrhée chronique sans otalgies avec perforation tympaniques multiples. Le diagnostic est affirmé par la découverte de bacille de Koch(BK) après prélèvement bactériologique de l'otorrhée et/ou par l'examen histologique après biopsie.(33-20-34)

– *Le cholestéatome géant de l'oreille* : C'est une maladie protéiforme .Le cholestéatome se définit par la présence dans les cavités de l'oreille moyenne d'un épithélium malpighien , kératinisé, doué d'un potentiel de desquamation , de migration et d'érosion.Les processus tumoral ostéolytique et les métastases pétreuses.

VIII -CLASSIFICATION :

L'analyse des données cliniques , radiologiques et radio-cliniques a permis plusieurs classification de l'OEM , mais il n'existe aucun consensus .

COREY(Tableau1) , en 1985 , propose une classification clinique , alors que BENECKE (Tableau2) , en 1989, établit une classification radiologique à partir des scintigraphies au Technétium 99et au Gallium 67 .

Enfin , en 1991, LEVENSON (Tableau3) propose une classification combinée radio-clinique.(35-36-37).

Stade I : Infection des tissus mous et osseux sans atteinte des nerfs crâniens ni atteinte intra - crânienne.

Stade II : Paralysie des nerfs crâniens:

- a- Paralysie du nerf facial ;
- b- Atteintes multiples des nerfs - crâniens.

Stade III : Méningite, empyème épidural, empyème sous - dural ou abcès cérébral.

Stade	Ga67	TC99	Extension de l'OEM
I	+	-	Tissu mou (Otite externe nécrosante)
II	+	+	Ostéite de la base du crâne (oreille et mastoïde)
III	+	+	Ostéite de la base du crâne étendue

Tableau 2 : Classification de BENCKE

I - <u>Pré - otite externe maligne</u> : présence de critères d'OI-M (patient diabétique âgé ou immunodéprimé, otite- externe traînante avec otalgie intense, otorrhée purulente à Ps.a, tissu de granulation dans le conduit auditif externe).
II - <u>Otite externe maligne limitée</u> : Stade I avec une scintigraphie au Tc 99 positive.
III - <u>Otite externe maligne centrale</u> : Stade II avec atteinte de l'articulation temporo - mandibulaire, de la base du crâne, des sinus paranasaux, de la fosse infra-temporale, et/ou paralysies du nerf crânien.

Tableau 3 : Classification de LEVENSON

**BACTERIOLOGIE DE
l'OEM**

I -LA FLORE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE :

La présence de germes commensaux au niveau du CAE est normale et non synonyme d'infection. La flore normale du CAE à un rôle protecteur vis-à-vis de certaines infections , notamment staphylococcique . Mais , dans certaines circonstances , les micro-organismes qui sont habituellement présents ou germes commensaux , peuvent devenir pathogènes.

Ainsi, faut il connaître les facteurs de stabilité de cette flore et les éléments de déséquilibre pouvant aboutir à une otite externe.

A-LES DIFFERENTS FLORES DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE :

1-La flore bactérienne :

Les bactéries du CAE peuvent être classées en trois groupes :

- Bactéries très fréquemment présentes :

Les staphylocoques coagulase négatives ou staphylocoques blancs et les diphtéroïdes aérobies . Aucun rôle pathogène de ces germes et en particulier des staphylocoques blancs n'a été décrit au niveau du CAE .

- Bactéries inconstamment présentes :

Il s'agit principalement de staphylococcus aureus .Celui-ci n'est pas un germe habituel du CAE , mais il peut être trouvé chez des sujets normaux dans des pourcentages allant de 7% à 23%. Son identification dans un prélèvement n'a donc pas forcément de valeur pathologique .

- Bactéries rarement présentes :

C'est le cas des diphtéroïdes anaérobies qui se développent plutôt dans les régions cutanées riches en sébum et en follicules pilo-sébacés , des streptocoques pyogènes , et des bacilles gram négatifs , avec en premier lieu le Ps.a .

Bien fréquemment en cause et présent dans la plupart des prélèvements bactériologiques d'otorrhées chroniques, le Ps.a n'est que rarement découvert chez le sujet sain au niveau du CAE . Il s'agit d'un germe saprophyte qui vit dans l'eau douce ou l'eau de mer , ainsi que les sols et les végétaux en contact avec cette eau . Dans les conditions normales , il n'a aucun rôle pathogène . Il peut le devenir s'il existe des lésions cutanées ou muqueuses , ou bien chez des patients immunodéprimés.

2-La flore mycosique :

Le germe Aspergillus est fréquemment trouvé au niveau du CAE normal . Elle apparaît sous forme de touffes de têtes aspergillaires caractéristiques qui poussent sur le revêtement cutané ou sur les débris cérumineux.

Les autres germes sont beaucoup plus rarement retrouvés au niveau du CAE des sujets normaux. Ainsi , le Candida albicans ne semble pas exister à l'état normal dans le CAE.

B-LES FACTEURS DE STABILITE DE LA FLORE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE :

La peau du CAE est équipée de plusieurs mécanismes visant à maintenir la stabilité de sa flore bactérienne . Les deux plus importants sont : le système d'auto-nettoyage propre à la peau du CAE et le cérumen.

Pour prévenir l'accumulation de débris de desquamation , il existe un système d'autonettoyage caractérisé par un mouvement de migration centrifuge continu du tapis de kératine à partir de la membrane tympanique.

Le cérumen quant à lui , a des propriétés antibactériennes et antifongiques . Son pH bas a un rôle protecteur direct puisqu'il est inférieur au pH optimal de la plupart des bactéries pathogènes.

C-LES PERTURBATIONS DE L'EQUILIBRE DE LA FLORE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE :

Plusieurs facteurs peuvent déséquilibrer la flore du CAE et favoriser la survenue d'une otite externe.

1-L'humidité :

Elle entraîne une multiplication des germes et une augmentation relative des staphylocoques et des gram négatif tels que les pyocyaniques aux dépens des diphtéroïdes aérobie .

2-Les antiseptiques et antibiotiques locaux :

Ce sont des éléments de déséquilibre de la flore commensale mais dont il est difficile de préciser leur rôle pathogène . Ils entraînent une diminution du Ph qui favorise la croissance des mycoses . Ainsi , l'absence d'amélioration clinique d'une otite externe malgré un traitement topique local doit faire craindre une surinfection mycosique.

3-Les actes chirurgicaux :

Ils créent obligatoirement des lésions cutanées et /ou muqueuses qui peuvent favoriser le pouvoir pathogène de certains germes et en particulier des Ps.a . De plus , les pansements post-opératoires favorisent la macération .

II -RAPPEL BACTERIOLOGIQUE SUR LE PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

A-CLASSIFICATION :

Le bacille pyocyanique, isolé par GESSARD en 1982, appartient à la famille des pseudomonaceae.

Les germes de cette famille sont des bacilles gram négatif, doués de mobilité grace à un ou plusieurs cils polaires. Leur métabolisme n'est ni fermentatif , ni photosynthétique, et ils ne sporulent pas . Dans le genre pseudomonas , le groupe le plus intéressant est celui des pseudomonas fluorescents , caractérisés par la production de substances vert-jaunes, fluorescentes et hydrosolubles . Le Ps.a entre dans ce groupe.

B- MORPHOLOGIE :

Le Ps.a est un bacille à Gram négatif se présentant le plus souvent comme un batonnet long et fin d'aspect rigide de 1 à 3 microm de long sur 0 , 5 à 1 microm de large , mobile grace à une ciliature monotriche polaire , et pouvant , en produit pathologique, etre entouré d'un halo clair correspondant à une « pseudo-capsule »qui joue un role important dans le pouvoir pathogène du germe.

Comme tous bactérie, le Ps.a présente un cytoplasme limité par une membrane externe , de nature hydrophobe, contenant des porines(proteines majeures associées par trois délimitant parfois des pores) dont le nombre et la taille susceptible de varier , conditionnent la perméabilité des antibiotiques. La structure lipopolysaccharidique de

cette membrane est également très hétérogène .Puis , en interne, nous trouvons une membrane cytoplasmique qui adhère intimement au pourtour cytoplasmique.

C-HABITAT :

Du fait de sa capacité à multiplier dans un éventail thermique très large et de ses faibles exigences nutritives, cette bactérie ubiquitaire est très répandue dans l'environnement ou elle apprécie tout particulièrement les milieux humides .Elle peut aussi vivre en tant que commensal dans le tube digestif de l'homme et de nombreux animaux , dans les régions humides du revêtement cutané ou dans la salive.

D-CARACTERES CULTURAUX :

Le bacille pyocyanique , bactérie aérobie stricte se développe à des températures comprises entre 10 et 41°C. Ses activités métaboliques sont mieux révélées à 30° qu'à 37° ;41°C constitue la limite supérieure à laquelle , outre le bacille pyocyanique , quelque autres Pseudomonas peuvent seuls se développer . En culture, la dissociation spontanée des colonies est classique (colonies au reflet métallique) . Les cultures productrices d'alginate donnent des colonies très muqueuses (souches mucoides).

Sur la plupart des milieux , le bacille pyocyanique , bactérie du « pus bleu », élabore deux pigments diffusibles : la pyocyanine (pigment bleu) et la pyoverdine (pigment jaune-fluorescent). Les cultures ont une odeur caractéristique de fleur de seringas.

E-SUBSTANCES ELABOREES :

Outre les pigments , nombreuses sont les substances élaborées et capables de diffuser dans le milieu environnant .Certaines d'entre elles du fait de leurs activités biologiques sont susceptibles de jouer un rôle dans le développement de l'infection :

Enzymes extracellulaires : Protéases, hémolysines, (phospholipase C, thermolabile, glycolipide, thermostable) douées respectivement d'activités protéolytique et lipolytique.

- Exotoxine A : il s'agit d'une protéine ayant une action nécrosante sur les tissus .

Produite chez l'homme , in vivo, la toxine A constitue un indiscutable facteur de virulence ; les anticorps anti-toxine A sont protecteurs ;

- Enterotoxine : elle est produite par de rares souches ;

- Bactériocines (ou pyocines) .

F- CARACTERES BIOCHIMIQUES :

Les caractères biochimiques sont utiles pour le diagnostic d'espèce .Celui-ci s'appuie surtout sur la présence d'une oxydase, d'une nitrate et nitrite-réductase, d'une arginine dihydrolase , d'une gélatinase et sur l'absence de beta-galactosidase, de lysine décarboxylase, et de même , sur l'absence de fermentation des glucides dont certains peuvent, par contre, être oxydés.

G- POUVOIR PATHOGENE :

Le Ps.a est une bactérie pathogène opportuniste peu virulente sur terrain normal, mais elle est capable de coloniser et surtout d'infecter les sujets immunodéprimés ou ayant une infection grave sous-jacente (cancer, hémopathie , diabète).

Ce pouvoir pathogène est lié essentiellement à l'existence de pseudo-capsule, qui apparaît comme inhibitrice de la phagocytose , et à l'élaboration de protéases et de toxines qui vont permettre la multiplication et la dissémination du germe , comme nous l'avons précédemment décrit .

Sur le plan clinique , le Ps.a peut etre responsable de plusieurs infections :

-profonde, à savoir les infections respiratoires, urogénitales, ostéoarticulaires, méningées, endocardites, voir un sepsis généralisé.

-superficielles, telles que les infections cutanées , oculaires et ORL.

Concernant les infections ORL, il s'agit essentiellement d'otites et surtout de surinfections secondaires d'otites négligées . Elle se traduisent par une évolution prolongée , la persistance de la suppuration et de complication locorégionales.

III-RESISTANCE BACTERIENNE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

A-GENERALITE :

1 – Définition de la résistance :

Il est de constatation quotidienne dans tout laboratoire de bactériologie clinique que de très nombreuses souches bactériennes ne se comportent pas à l'égard des antibiotiques, conformément à ce que leur spectre d'activité permettrait de supposer .Définition de la résistance :Une bactérie est dite résistante à un antibiotique quant elle peut croître en présence d'une concentration de cet antibiotique plus élevée que celui qui inhibe des bactéries de la même espèce.

2-Facteurs favorisants :

Les facteurs favorisants le développement de la résistance bactérienne sont :

- L'utilisation abusive d'antibiotique,
- La non observance de la durée de traitement ,
- La posologie inadéquate et insuffisante de l'antibiotique.

B- ETUDE PARTICULIERE SUR LE PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

1-Introduction :

La mortalité élevée au cours des infection sévères à Ps.a traduit la précarité du terrain sur lequel elles surviennent, la production de facteurs de virulence par la bactérie et les difficultés thérapeutiques engendrées par une sensibilité médiocre aux antibiotiques. Outre sa résistance naturelle à de nombreux antibiotiques , le Ps.a est caractérisé par une aptitude particulière à l'acquisition de mécanismes de résistance à des composés habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours de traitement .

C'est le cas des fluoroquinolones (FQ) qui ont connu ces dernières années une élévation du taux de résistance acquise.

Une connaissance actualisée des données sur la résistance aux antibiotiques du Ps.a est donc indispensable à l'optimisation des schémas thérapeutiques.

Les antibiotiques actifs contre Ps.a sont les b-lactamines , les aminosides, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération(CPS3G).

2-Résistance aux bêta-lactamines :

2-1-Résistance naturelle :

Le Ps.a présente une résistance naturelle à de nombreuses beta-lactamines résultant de la combinaison de trois mécanismes :

Une faible perméabilité membranaire : la membrane externe , de nature hydrophobe , constitue une barrière efficace contre des molécules hydrophiles telles que

les beta-lactamines , et les canaux protéiques ou porines qui autorisent leur passage sont trop étroits pour permettre une diffusion rapide .

C'est ainsi que le Ps.a possède naturellement une mauvaise perméabilité vis-à-vis a de nombreux antibiotiques dont la plupart des beta-lactamines.

-L'existence d'un phénomène d'efflux actif, que nous décrirons ultérieurement et qui contribue à la résistance naturelle aux beta-lactamines ainsi qu'à d'autres familles d'antibiotiques.

-L'hyperproduction de céphalosporinases :par cette espèce, ce qui rend certaines molécules constamment inefficaces telles que les aminopénicillines , les céphalosporines de première et deuxième génération , le céfotaxime et la ceftriaxone .

2-2-Résistance acquise :

Certains mécanismes tels que la production de pénicillinases plasmidiques, et la dépression de céphalosporinase sont connu depuis des années , alors que d'autres , à savoir les système d'efflux actif producteurs de métalloenzymes et de beta-lactamases à spectre étendu, ont été récemment identifiés . Ils peuvent etre classés schématiquement en mécanismes enzymatiques et non enzymatiques.

2-2-1-Résistance de nature non enzymatique :

Hormis la résistance isolée carbapénèmes par perte de porine D2, la résistance non enzymatique regroupe un ensemble hétérogène de mécanismes mal connu, conférant souvent une résistance croisée d'autres familles d'antibiotiques . Le phénomène le plus récemment identifié et le plus important concerne les système d'efflux actif.

Tableau 4 : P-lactamines naturellement actives contre le pseudomonas aeruginosa	
Famille	Antibiotique
Carboxypénicillines + inhibiteur de (3-lactamase	Ticarcilline Ticarcilline - acide clavulanique ,
Uréidopénicillines + inhibiteur de (3-lactamase	Pipéracilline Pipéracilline -Tazobaetam
Céphalosporines	Céfopérazone. Céfsulodine Céftazidine. Céfépime. Céfpiorone
Monobactames Carbapénèmes	Aztréonam Imipénème Méropénème

a - Systèmes d'efflux actif:

Les systèmes d'efflux sont constitués d'un ensemble de trois protéines capable d'expulser l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie en utilisant l'énergie du gradient électrochimique de la membrane cytoplasmique . Ils ont en commun la propriété d'induire des résistances croisées entre beta-lactamines et fluoroquinilones , ainsi qu'à d'autres familles d'antibiotiques (tétracyclines, chloramphénicol, triméthopime).Le niveau de résistance aux beta-lactamines est généralement moins élevé que chez les souches productrices de beta-lactamase.

Trois systèmes distincts ont été identifiés chez le Ps.a , désignés respectivement Mex A-Mex B- OprM , Mex C-Mex D- Oprj et Mex E –Mex F- Opr N .

Seul Mex A- Mex B- OprM s'exprime de manière constitutive , et contribue ainsi à la résistance naturelle de l'espèce aux beta-lactamines et à d'autres antibiotiques.

Chez certaines souches de Ps.a , la surexpression de ce système d'efflux confère une résistance accrue à toutes les beta-lactamines sauf à l'imipénème . L'augmentation de CMI est cependant variable selon les molécules puisque la plupart de ces souches demeurent sensible à la pipéracilline et la ceftazidime .

Le système Mex C –Mex D – Opr J n'affecte que les composés de type zwitterion (céféprime et cefpérome) et le système Mex E –Mex F-OprN confère une résistance modérée aux carbapénèmes.

B : Modification de la structure du lipopolysaccharide membranaire :

Certaines modifications qualitatives et quantitatives au niveau du lipopolysaccharide (LPS) de la bactérie peuvent occasionner une baisse de perméabilité membranaire. Il s'ensuit une résistance accrue à l'ensemble des beta-lactamines, à l'exception de l'imipénème , ainsi qu'aux fluoroquinolones, au chloramphénicol et aux tétracyclines.

c -Modification de l'affinité de la cible bactérienne :

La cible bactérienne des beta-lactamines est constituée de protéines situées au niveau de la membrane interne désignées « protéines de liaison » aux pénicillines ou « PLP ». La plupart des beta-lactamines antipyocyaniques se fixe préférentiellement sur la PLP 3, sauf l'imipénème qui se fixe sur la PLP2. (49)

L'efficacité optimale de l'antibiotique nécessitant un certain degré de saturation de la cible , une surproduction de la PLP3 se traduit par une augmentation modérée de la résistance aux beta-lactamines à l'exception de l'imipénème.

d- Résistance sélective à l'imipénème par perte de la porine D2 :

Les porines semblent jouer un rôle mineur dans la pénétration des beta-lactamines dans la cellule bactérienne à l'exception de la protéine D2 ou Opr D qui permet la diffusion des carbapénèmes .

Une diminution ou une perte de la porine D2, associée à une hydrolyse partielle par la céphalosporinase chromosomique , se traduit donc par une résistance sélective à l'imipénème .

L'activité du méropénème n'est que modérément affectée par ce mécanisme (CMI= 4mg /l) en raison d'une plus grande stabilité vis-à-vis de la céphalosporinase ou d'une possibilité de passage par d'autres porines.

2-2-2-Résistance de nature enzymatique :

a-Acquisition de pénicillinases transférables :

De nombreuses beta-lactamases, codées par des gènes situés sur des plasmides , ont été décrites chez Ps.a .Elles sont classiquement classées en 3groupes principaux en fonction du profil de substrat :

→Le groupe PSE ou CARB (carbénicillinases) comportant PES-1 , PES-2 , PES-3, et PES-4,

→Le groupe OXA (oxacillinases) est constitué d'une série d'enzymes (OXA-1 à Oxa1-10).

→Le groupe TEM comporte les variantes TEM-1 et TEM-2 . Ces enzymes confèrent une résistance à la ticarcilline, la pipéracilline et certaines céphalosporines , mais épargnent la céftazidine, l'aztéronam et les carbapénèmes .

Les inhibiteurs de beta-lactamases permettent de restaurer partiellement l'activité des beta-lactamines associées mais leur efficacité est globalement décevante puisque cette restauration est insuffisante contre la plupart des souches produisant une PSE-1 ou une OXA.

b- Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique :

Suite à une mutation au niveau des gènes de régulation, la production de la céphalosporinase naturelle peut devenir constitutive chez certaines souches dites « dérégulées » qui sont, dès lors, capables de surproduire cette enzyme. Ceci affecte l'activité de l'ensemble de beta-lactamines à l'exception des carbapénèmes.

Il existe différents niveaux de dérégulation de la céphalosporinase : le niveau de résistance observé est proportionnel à la quantité d'enzyme produite, la majorité des souches étant seulement partiellement dérégulées. Ces souches sont donc résistantes ou intermédiaires à la ceftazidime.

Malgré la plus grande stabilité du cefépime et du cefpirome, seule une minorité de souches demeure sensible à ces antibiotiques. Les inhibiteurs de beta-lactamases sont peu ou pas efficaces.

c- Les beta-lactamases à spectre étendu :

Les beta-lactamases à spectre étendu sont des enzymes plasmidiques largement répandues chez les entérobactéries de genres *Klebsiella* et *Enterobacter*. Ces enzymes confèrent une résistance au CPS 3G, mais ces germes restent sensibles aux inhibiteurs de beta-lactamases.

Chez le Ps.a , une telle enzyme , désignée PRE-1 , a été détectée pour la première fois chez une souche isolée d'un patient originaire de Turquie grâce à une synergie observée entre la céftazidime et l'acide clavulanique .

Depuis d'autres beta-lactamases à spectre étendu, ayant évolué par mutation à partir de pénicillinases, ont été décrites chez cette espèce : certaines dérivent d'oxacillinases(OXA-11 ; OXA-14 ; OXA-15 ;) et d'autres TEM (TEM-42) . Elles confèrent une résistance à l'ensemble de beta-lactamines à l'exception des carbapénèmes .

d- Les métallo-beta-lactamases ou imipénèmases :

La résistance à l'imipénème par production de beta-lactamases chez le Ps.a a été décrite pour la première fois au Japon en 1991 . Cette beta- lactamase de type metallo-enzyme , désignée IMP-1, a été ultérieurement identifiée chez d'autres souches de Ps.a dans ce pays .

Ces souches sont résistantes aux carboxy pénicillines , aux céphalosporines et aux carbapénèmes, mais demeurent sensibles à la pipéracilline et à l'azténam .

L'activité de l'imipénème n'est le plus souvent que modérément affectée (CMI =8mg /l), et un haut niveau de résistance n'est observé qu'en cas d'association à un mécanisme d'imperméabilité .

3-Résistance aux aminoglycosides :

Hormis une résistance naturelle à la kanamycine probablement due à un gène chromosomique codant pour une phosphotransférase , le Ps.a est habituellement sensible aux aminosides (gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amibracine, isépamicine).

Les mécanismes de résistance acquise à ces antibiotiques peuvent être classés en plusieurs catégories .

3-1-**Résistance de nature non enzymatique :**

L'imperméabilité aux aminoglycosides est due à une mutation affectant le système actif de transport des aminoglycosides entraînant une diminution de son accumulation à l'intérieur de la bactérie .

C'est une résistance généralement de bas niveau à la totalité des aminoglycosides.

3-2-**Résistance de nature enzymatique :**

Elle est provoquée par l'acquisition d'enzymes plasmidiques capables d'inactiver les aminosides par acétylation (aminoacétyltransférases ou AAC), nucléotidylation (nucléotidyltransférases ou ANT) ou phosphorylation (phosphotransférases ou APH). Le phénotype de résistance observé est variable selon les enzymes .

3-2-**Résistance adaptative aux aminosides :**

Un autre phénomène désigné « résistance adaptative aux aminosides » a été récemment décrit chez le Ps.a .

Tableau 6 : Phénotypes de résistance aux aminosides chez pseudomonas aeruginosa

Profil de résistance	Principaux mécanismes	fréquence
G	AAC (3) - I	2,3
GT	ANT (2'') - I	13,3
GTN	AAC (6') - II	18,9
	AAC (3)-II	1,7
TN	AAC (6') - I b	-
TNA	AAC (6') - I	1,3
GTNAI	Perméabilité	22,5
G : gentamicine ; T' : tobramycine ; N :netilmicine ; A : arlikacine ; 1 : isép,imicinc		

Il s'agit d'une résistance réversible , qui apparaît in vitro 2 à 3 heures après une première exposition de la bactérie à un aminoside.

persiste 8 à 12 heures puis disparaît en l'absence de l'antibiotique . Elle résulterait d'une diminution de la pénétration de l'aminoside par baisse de la force proton motrice .

Le meme phénomène a été mis en évidence in vivo dans un modèle d'endocardite du lapin mais son impact en clinique reste inconnu .

4-Résistance aux fluoroquinolones :

Les FQ sont naturellement actives contre le Ps.a , mais il existe des différences marquées entre les molécules . Ainsi , la ciprofloxacine présente une activité intrinsèque nettement supérieure à celle de l'ofloxacine et de la péfloxacine.

La résistance acquise peut survenir selon trois mécanismes .

4-1-Efflux actif :

Les trois systèmes d'efflux actif précédemment cités pour les beta-lactamines confèrent une résistance mais de bas niveau pour les quinolones .

4-2-Troubles de perméabilité :

Ils peuvent résulter de modifications au niveau des porines, en particulier de la protéine OprF, ou au niveau du LPS .

4-3-Modification d'affinité de la cible :

Les quinolones agissent en inhibant des enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, en particulier l'ADN-gyrase et la topo-isomérase IV .

Différentes mutations affectant les sous-unités A et B de l'ADN gyrase (protéines gyr A et gyr B) et la sous-unité par C de la topo-isomérase IV ont été décrites , se traduisant par une baisse de l'affinité de ces enzymes pour l'antibiotique et une augmentation de CMI dans des proportions variables selon le nombre et la localisation de ces mutations.

IV-INTERET DE L ANALYSE BACTERIOLOGIQUE SUR LA THERAPEUTIQUE :

A-ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE :

Le traitement probabiliste sur le Ps.a est basé le plus souvent sur l'association d'une beta-lactamine et d'un aminoside. Il est d'éviter l'emploi d'une FQ en première intension en raison de la fréquence des résistances acquises. La ciprofloxacine peut cependant etre utile en cas d'altération de la fonction rénale contre indiquant les aminosides.

Le choix des molécules doit être adapté d'une part à l'écologie du service (incidence des différents phénotypes de résistance , diffusion de souches épidémiques présentant un profil .

de résistance caractéristique) et d'autre part aux particularités du patient (site d'infection , durée d'hospitalisation , antibiothérapie préalable , notion de portage de Ps.a dans des antécédents microbiologiques , nécessité d'efficacité sur d'éventuelles bactéries associées).

Parmi les aminosides , l'amikacine et l'isépamicine sont les agents les plus souvent actifs .

La céftazidime , qui demeure très efficace contre les souches productrices de pénicillinase ou présentant une « résistance intrinsèque » , reste la beta-lactamine de référence . En raison de son activité médiocre sur les bactéries à gram positif ou anaérobies strictes , on peut lui préférer d'autres molécules en cas de suspicion d'infection plurimicrobienne selon les données de l'examen direct ou le site de l'infection.

Malgré le nombre élevé de souches intermédiaires , les nouvelles céphalosporines telles que le céfépime ou céfpirome, constituent une bonne alternative thérapeutique .Elle conservent , en association avec un aminoside , une bonne activité bactéricide sur ces souches.

L'association pipéracilline –tazobactam peut également être utilisée si l'incidence des souches productrices de PSE 1 n'est pas trop élevée .

L'aztréonam représente la molécule de choix en cas d'allergie aux beta-lactamines.

Si les carbapénèmes ne doivent pas être employés systématiquement en première intention afin de préserver l'écologie du service, leur utilisation probabiliste peut se justifier chez certains patients pour lesquels le risque de souche hyperproductrice de céphalosporinase est particulièrement élevé, notamment en raison d'une monothérapie préalable avec une bêta-lactamine peu active contre le Ps.a.

L'antibiothérapie probabiliste doit toujours être réévaluée lorsque les données de l'antibiogramme sont disponibles.

B-LE CHOIX DES ANTIBIOTIQUES :

En raison de la gravité des infections sévères dues à cette bactérie, un traitement antibiotique précoce doit être entrepris lorsque le Ps.a est suspecté d'après le contexte clinique ou les données de l'examen direct. Le traitement sera donc d'abord probabiliste dans l'attente des résultats microbiologiques, puis réévalué selon la sensibilité de la souche après antibiogramme.

C- INTERET DES ASSOCIATIONS D ANTIBIOTIQUES :

Il est classiquement recommandé d'effectuer une bithérapie lors d'une infection sévère à le Ps.a.

L'intérêt d'une association d'antibiotiques est d'une part d'obtenir un effet synergique et une bactéricidie plus rapide, d'autre part de prévenir l'émergence de mutants résistants.

Les échecs thérapeutiques en cours de traitement dus à la sélection de souches résistantes ont été observés en cas de monothérapie avec les bêta-lactamines et les fluoroquinolones. L'intérêt de la bithérapie demeure cependant controversé.

Ainsi , dans une étude randomisée comparant l'imipénème seul et associé à la métilmicine , l'aminoside n'a pas permis de diminuer l'émergence de souches résistantes à l'imipénème .Par ailleurs , une étude prospective de 189 épisodes bactériémiques à Ps.a a montré une mortalité identique chez les patients recevant un et deux antibiotiques .Cependant , la bithérapie reste fortement recommandée dans le traitement des infections sévères dans lesquelles entre l'OEM .

Les associations beta-lactamines –aminosides sont le plus souvent synergiques alors que les associations aminosides –fluoroquinolones et beat-lactamines-fluoroquinolones sont généralement additives ou indifférentes.

Deux autres molécules , la fosfomycine et la rifampicine , peuvent etre éventuellement utilisées dans des associations . L'association de fosfomycine avec beta-lactamines , les aminosides ou la ciprofloxacin est le plus souvent additive ou indifférente . Son association avec une fluoroquinolone s'est avérée efficace dans un modèle expérimental d'endocardite .

D'après une étude multicentrique randomisée portant sur 121 épisodes bactériémiques à Ps.a , une trithérapie les beta-lactamines-aminosides –rifampicine permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement par rapport à la bithérapie classique .

D-PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

Certaines nouvelles céphalosporines , telle que céfaclidine , présentant une meilleure stabilité vis-à-vis de céphalosporinase chromosomique de Ps.a , semblent conserver une bonne activité contre les souches hyperproductrices de cette enzyme .

De meme, l'utilisation d'inhibiteurs de la céphalosporinase , tel le RO48-1256, permet de rétablir l'activité d'une beta-lactamine associée contre ces souches , mais aussi celle de l'imipénème contre les souches présentant un déficit de la porine D2.

L'incorporation des aminosides dans les liposomes , qui facilite leur pénétration dans la bactérie , mériterait d'être évaluée à plus long terme .

La recherche dans le domaine d'inhibiteurs des systèmes d'efflux actif pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement des infections dues à cette bactérie.

**ASPECTS THERAPEUTIQUE
DE IOEM**

I-BUT DU TRAITEMENT :

Le traitement des OEM a été révolutionné depuis les premières descriptions de CHANDLER avec l'apparition d'antibiotiques actifs sur le Ps.a . Le traitement , autrefois chirurgical , est devenu, actuellement , médical avec , comme corollaire , la transformation radicale du pronostic .

La prise en charge des patients atteints d'OEM doit se faire en milieu spécialisé et doit être la plus précoce possible .

Le bilan et le contrôle du diabète est un impératif thérapeutique.

En effet , le but principal du traitement est de :

- s'opposer à la dissémination locale et systémique ,
- prescrire un traitement adapté au germe en cause,
- éviter les séquelles .

II - TRAITEMENT CURATIF :

A - MOYENS MEDICAUX :

1-ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERAL :

- L'indication raisonnée de l'antibiothérapie repose , comme nous l'avons déjà décrit, sur la connaissance de :
 - la bactériologie de l'OEM ,
 - la sensibilité des germes aux antibiotiques qui demande une actualisation continue
 - la pharmacologie des antibiotiques qui doivent avoir une diffusion locorégionale suffisante en quantité et en durée pour traiter le foyer infectieux ,l'efficacité clinique des différents antibiotiques qui est souvent étudiée de façon comparative.

Mais ces critères ne sont pas les seuls à prendre en compte .Lesparticularités du patient, l'acceptabilité et la tolérance du traitement sont aussi d'une grande importance .

Les différents antibiotiques :

Quatre grandes familles d'antibiotiques ont une activité dirigée contre le pyocyanique comme nous l'avons précédemment décrit.

Il s'agit :

des aminosides (amikacine, gentamicine).

des beta-lactamines : pénicillines semi-synthétiques dont les plus efficaces sont la carbénicilline , la ticarcilline, la Pipéracilline, l'azlocilline et l'imipénème qui est apparenté aux pénicillines.des CPS3G dont les molécules les plus actives sont : le céfsulodine et la céftazidime.

des fluoroquinolones ou Q2G dont les molécules les plus utilisées sont la ciprofloxacine, l'ofloxacine, et la Pefloxacine.

1-1-**Aminosides :**

- **Propriétés :**

Antibiotiques bactéricides de la famille des aminoglycosides ils agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur le ribosome 30s .

Les aminosides sont des antibiotiques peu résorbés par voie orale et diffusant peu dans le pus , la prostate , le LCR , l'humeur aqueuse , les sécrétions bronchiques et la bile

L'élimination urinaire est sous forme active (50 à 90% en 24 heures) .

La nétilmicine et surtout l'amikacine présentent le moins de résistance bactérienne. La nétilmicine semble aussi etre l'aminoside le moins néphrotoxique et ototoxique.

- **Effets indésirables :**

– La toxicité cochléovestibulaire qui est favorisée par les doses élevées , les traitements prolongés ou répétés , l'âge (nouveau-nés, prématurés, sujets âgés), l'insuffisance rénale, l'hypovolémie, et l'association à des diurétiques et des produits oto-toxiques.

– La toxicité rénale réversible est favorisée aussi par les doses élevées, l'âge avancé, l'insuffisance rénale, l'hypovolémie et l'association à d'autres produits néphrotoxiques .

– Les autres effets indésirables rares sont les réactions allergiques et la possibilité de blocage neuromusculaire antagonisé par le chlorure de calcium et la néostigmine.

- Contre-indication :

Il s'agit essentiellement d'une allergie aux aminosides , rare, et de la myasthénie.

- Interactions médicamenteuses :

Les associations contre-indiquées se font avec la céfaloridine, et les dérivés de platine.

Les associations déconseillées concernent l'elliptinium, les polymyxines et la toxine botulique.

- Indications et posologie :

→Gentamicine(GENTALINE)

Son association avec la carbénicilline est très synergique sur le Ps.a. La posologie chez l'adulte et l'enfant est de 3mg /kg/j par voie IM ou perfusion IV en deux ou trois injections.

→Amikacine (AMIKLIN)

La posologie chez l'adulte et l'enfant est de 15mg/kg/jour par voie IM ou perfusion IV en une ou trois injections.

1-2-Céphalosporines de troisième génération :

- Propriétés :

Les CPS3G sont un groupe qui se distingue de CPS de 1er et 2ème G , par une haute résistance aux beta-lactamases, un spectre d'action plus large , une activité supérieure avec des CMI plus basses, et une diffusion meilleure.

Ce sont des antibiotiques caractérisés par une absence de résorption digestive imposant la voie parentérale. Ils ont bonne diffusion dans l'organisme, y compris dans le LCR (20% des taux sériques).

La biotransformation est faible en dérivé désacétylé moins actif (20% La demi-vie est d'une heure .

Leur élimination est urinaire et biliaire sous forme inchangée pour 60% (en 24 heures) et sous forme de dérivé désacétylé pour 20% (en 24 heures).

- Effets indésirables :

Réactions allergique : urticaire, exanthèmes maculo-papuleux, œdème de Quincke, éosinophilie, fièvre, arthralgie, voire choc anaphylactique. Divers : diarrhée, possibilité de colitespseudomembraneuses, leucopénie, élévation des transaminases , douleurs au point d'injection, thrombophlébites, et, très rarement, trouble de conscience puis convulsions (à très forte dose chez l'insuffisant rénal).

- Contre-indications :

Les contres indications sont l'allergie aux céphalosporines, l'allergie à la lidocaine et un age inférieur à 30 mois.

- Interactions médicamenteuses :

Il faut surveiller la fonction rénale lors de l'association aux aminosides, et aux diurétiques de l'anse.

Indication et posologie :

→Céftazidime (FORTUM) :

Il s'agit de l'une des plus efficaces CPS 3G sur Ps.a à administrer par voie IV lente ou IM en 3 injections. La posologie chez l'adulte est de 3 g/j et chez l'enfant de 50mg/kg/j.

Dans les cas graves d'OEM due à Ps.a, essentiellement chez les sujets immunodéprimés, la posologie peut atteindre 6 g/j chez l'adulte et 100 à 200 mg/kg/j chez l'enfant.

→Céfsulodine (PYOCEFAL) :

C'est une CPS antipyocyanique à spectre étroit, très active sur le Ps.a avec une CMI de 3,4mg/ml, réservée aux infections à Ps.a.

La posologie est de 3 à 6 g/j chez l'adulte et de 50 à 100mg/kg/j chez l'enfant. Son administration se fait par voie IV lente ou IM en trois à quatre injections.

1-3-Quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones :

- Propriétés :

Les fluoroquinolones sont des antibiomimétiques bactéricides, Inhibiteurs de l'ADN-gyrase bactérienne et ayant une activité in vitro 100 fois supérieure à celle des quinolones de première génération.

Ce sont des antibiotiques caractérisés par une résorption digestive rapide et importante, une excellente diffusion tissulaire, humorale et intracellulaire, y compris dans LCR, la prostate, les os, la bile et la salive.

Le métabolisme hépatique est variable : 80% pour la pefloxacin, 25% pour la ciprofloxacine et sparfloxacine. L'élimination est urinaire et fécale sous formes active et métabolisée.

- Effets indésirables :

- Arthro-myalgie et/ou tendinopathies achilléennes imposant l'arrêt (risque de ruptures, surtout avec la pefloxacin), altération des cartilages de conjugaison chez l'enfant.

- Phototoxicité, nausées, douleurs digestives, vomissement, diarrhée,

- Troubles cardiaques, avec allongement de l'espace ST de ECG et avec des tachycardies ventriculaires, Très rarement, réactions allergiques. Exceptionnellement, troubles visuels, insomnie, hallucinations, confusion, convulsion, hépatite et insuffisance rénale aigue.

- Contre-indications :

Antécédents de tendinopathie ou d'allergie dues aux fluoroquinolones, Déficit en G6PD, Grossesse et allaitement, Enfant de moins de 15ans.

- Interactions médicamenteuses :

Les associations déconseillées se font avec des médicaments donnant des torsades de pointes(e.g : la ciprofloxacine) et les nitrofuranes psoralènes.

- Indication et posologie :

→ Ciprofloxacine : (CIFLOX)

Cet antibiotique a une action bactéricide contre les germes gram(-), gram(+), aérobies, anaérobies. Il est généralement actif contre des germes multirésistants comme le Ps.a.

Par VO, la posologie chez l'adulte est de 500 à 1000 mg/j en 2 prises par jour au cours des repas. Dans les cas sévères, elle peut arriver jusqu'à 1500 mg/j ce qui est le cas de l'OEM.

En perfusion IV, la posologie chez l'adulte est de 200 à 400 mg en 2 à 3 fois par jour ; la posologie peut atteindre 1200mg/j en 3 perfusions IV dans les cas sévères d'OEM.

→ *Ofloxacin* (OFLOCET) :

Par VO, la posologie chez l'adulte est de 400mg/j en deux prises quotidiennes, elle peut être portée à 600 ou 800 mg/jour dans les infections sévères.

En perfusion IV lente, la posologie chez l'adulte est de 400mg/j en 2 perfusions. Cette posologie moyenne peut être portée à 600 mg /j dans les cas graves.

→ *Péfloxacin* : (PEFLACINE)

Par VO, la posologie chez l'adulte est de 800 mg/ jour en deux prises quotidiennes En perfusion IV lente, la posologie chez l'adulte est de 800 mg /jour en 2 perfusions.

1-4-Pénicillines :

- Propriétés :

De la famille des beta-lactamines, les pénicillines agissent en inhibant la synthèse du peptidoglycane qui donne à la paroi bactérienne sa résistance mécanique.

En dépit de l'apparition des résistances, les pénicillines demeurent d'une efficacité remarquable. Leur toxicité très faible permet l'emploi prolongé de doses élevées.

Les substitutions chimiques autour du noyau 6-amino-pénicillanique fondamental ont permis de réaliser des pénicillines qui se différencient les unes des autres par leur mode d'administration, leur résistance aux inactivations bactériennes et leur spectre d'action.

- Effets indésirables :

Réactions allergiques : accidents cutanés (urticaires, prurit), manifestations pseudosériques, pseudoinfectieuses, choc anaphylactique et autres accidents allergiques graves.

Autres effets indésirables : encéphalopathie aiguë, trouble de l'hémostase et hématologiques, altérations des fonctions rénales et hépatique.

- Interactions médicamenteuses :

L'association des pénicillines au Methotrexate est déconseillée, car les pénicillines entraîne une augmentation de la toxicité hématologique du Méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénal.

- Indication et posologie :

→ Ticarcilline (TICARPEN) :

Il s'agit d'une pénicilline qui se distingue des aminopénicillines par un spectre d'action plus étendu.

Son absence de résorption orale impose la voie IM ou IV.

La posologie chez l'adulte, est de 250mg/kg/jour ; chez l'enfant, elle est de 300 mg/kg/jour en 3 à 8 injections IV ou IM.

→Pipéracilline (PIPERACILLINE) :

Pénicillines proches des carboxypénicillines, elle ont une activité meilleure et plus étendue sur les bacilles gram négatif, notamment sur le Ps.a et sur les entérocoques.

La posologie, chez l'adulte, est de 200mg/kg/j ; chez l'enfant, elle est de 200 à 300 mg/kg/j, en trois perfusions IV de 30 minutes.

→Imipénème (TIENAM) :

Pénicilline du groupe des carbapénèmes, elle est très résistante aux beta-lactamases, car possède le spectre d'activité le plus étendu de toutes les beta-lactamases.

L'imipénème est actif en particulier sur de nombreuses souches hospitalières de bacilles gram négatif déjà devenues résistantes aux CPS 3G et à l'aztréonam.

La posologie chez l'adulte et l'enfant dont le poids est supérieur à 40kg, est de 1 à 2 g /j en 3 à 4 perfusions IV (jusqu'à 50 mg/kg/jour sans dépasser 4g/jour), alors que, chez l'enfant dont le poids est inférieur à 40 kg, la dose est de 60 mg/kg/j en 4 perfusions.

2-ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE LOCALE :(93-94-95-96-97)

Le traitement local dans l'OEM constitue un pilier important dans le protocole thérapeutique. C'est un complément du traitement par voie générale.

2-1-Principes :

-Nettoyage soigneux du CAE au mieux à l'aide d'une aspiration sous microscope binoculaire.

-Mise en place d'un pansement auriculaire type Pop-Oto-Wick dans le CAE à changer tous les 2 jours.

-Le pansement sera imbibé pluriquotidiennement de gouttes auriculaires.(94)

2-2-Différentes gouttes auriculaires :

Les antibiotiques utilisés dans les gouttes auriculaires pour traiter l'OEM, doivent avoir une activité contre le Ps.a. Les produits utilisés sont :

-L'Ofloxacin (OFLOCET auriculaire) 20 unidose 0,5 ml =1,5mg.

La posologie chez l'adulte et l'enfant : 1 unidose matin et soir pendant 7 à 10 jours.

-La Rifamycine (OTOFA)

La posologie chez l'adulte est de 5 gouttes 3 fois par jour, et chez l'enfant est de 3 gouttes 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours.

Ces produits sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la rifamycine et à l'ofloxacin ou autre quinolones.

Les effets indésirables sont peu fréquents et bénins , représentés essentiellement par des otalgies transitoires et des réactions allergiques rares.(96-97)

3-EQUILIBRE DU DIABETE :

Si le traitement antibiotique par voie générale et locale est essentiel, l'équilibration du diabète par une insulinothérapie reste aussi un élément capital dans l'arsenal thérapeutique .Il sera confié aux endocrinologues.

En tout cas l'insulinothérapie doit être toujours envisagée.

B-TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Mise à part le traitement général et local, le traitement chirurgical, prôné avant 1985, est de plus en plus abandonné car l'exérèse des lésions ostéomyélitiques est le plus souvent incomplète.

Cette chirurgie, à type d'antro-attico-mastoidectomie, n'était indiquée que s'il y avait une absence d'amélioration clinique rapide, et surtout, lorsqu'il existait une atteinte des paires crâniennes, notamment du nerf facial, pour une éventuelle décompression de ce nerf.(9)

Néanmoins, selon certains auteurs, ce traitement chirurgical présente le risque d'entraîner une flambée de l'infection du fait de l'ouverture de nouveaux plans qui faisaient barrière à la propagation du Processus infectieux. Ceci est conforté par la réelle efficacité du protocole thérapeutique médical actuel.

Ainsi, il semble préférable de se contenter de micro débridements des tissus et des séquences cartilagineux et/ou osseux quand l'indication opératoire est posée.(9)

C-TRAITEMENTS ADJUVANTS :

1-ANTALGIQUES :

Vu l'intensité des otalgies, il est nécessaire de prescrire un antalgique.

2-OXYGENOTHERAPIE :

2-1-Interet :

Dans certains cas d'OEM, malgré une antibiothérapie massive parentérale adaptée, l'évolution reste défavorable. L'oxygénothérapie hypebare, comme thérapeutique complémentaire, peut parfois permettre une évolution favorable chez ces patients.

Le principal effet de l'oxygène hyperbare dans les infections des tissus profonds et de l'os est lié à l'élévation de la pression partielle en oxygène qui augmente :

la migration, l'activité des leucocytes, les divisions des fibroblastes, l'angiogenèse capillaire, l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes.

Elle facilite ainsi la cicatrisation de l'os et des tissus mous et diminue l'œdème tout en augmentant l'angiogénèse.

L'oxygénothérapie exerce également une action antimicrobienne en stimulant l'activité bactéricide des globules blancs.(87)

2-2 –Risques :

Les risques principaux de l'oxygénothérapie hyperbare sont les baro-traumatismes et les embolies gazeuses.

Ils sont rares lorsque des mesures préventives sont instituées.

2-3-Protocole :

Les auteurs ayant utilisé avec succès l'oxygénothérapie hyperbare ont utilisé le protocole thérapeutique suivant :

la séance quotidienne est à 2,5 atmosphères et dure 90 minutes.

Le nombre de séance est variable , pouvant aller de 20 à 30 séances.(87)

2-VITAMINOTHERAPIE :

2-1-Vitamine C (acide ascorbique) :

Le rôle de la vitamine C se voit dans son action immunomodulatrice.

Donnée à raison de 3grammes par voie orale, pendant deux mois environ, cette vitamine C permet une normalisation de la fonction des polynucléaires initialement perturbée par les toxines produites par le Ps.a.(9)

2-2-Vitamine B :

Elle est intéressante en raison de l'atteinte neurologique et a un effet bénéfique sur une poly-ou une multi-névrite fréquemment associées au terrain diabétique.(7)

D-INDICATIONS :

Certains auteurs préconisent actuellement en pratique une mono antibiothérapie d'emblée (CPS3 G ou Ciprofloxacin IV ou per os) qui donnerait d'excellents résultats dans les formes d'OEM limitées.

Dans les formes extensives , l'association de deux antibiotiques est nettement plus performante.

Nous retiendrons parmi les protocoles les plus utilisés :

- ceftazidime associé à l'amikacine ou la ciprofloxacin,
- pipéracilline associé à l'amikacine ou ciprofloxacin,
- imipénème associé à l'amikacine ou ciprofloxacin,
- ticarcilline associé à la ciprofloxacin.

Sans oublier, le traitement local qui reste lui aussi indisponible.

Il est toujours indiqué.

1-INDICATION SELON LE STADE :

1-1-Au stade précoce de cellulite du CAE :

Chez le diabétique ou l'immunodéprimé, afin d'éviter l'évolution vers l'OEM, il est impératif de débute une antibiothérapie avec une fluoroquinolone per os, soit une ciprofloxacine à la dose de 1500mg par jour en deux prises, soit une ofloxacine à la dose de 800mg par jour en deux prises. Cette monothérapie doit être suivie pendant au minimum un mois.(20-98)

1-2-Au stade d'OEM confirmée :

Le patient est hospitalisé pour débute une bithérapie par voie parentérale qui associera une fluoroquinolone type ciprofloxacine (400 à -600 mg/jour), avec soit une CPS3G type ceftazidime (3 à 6 g/jour) soit une pénicilline anti-pseudomonas type ticarcilline(15 g/jour).(98-99)

1-3-Durée du traitement :

La durée de la bithérapie parentérale est fonction de l'évolution sous traitement.

Si l'évolution est favorable, sans complication grave, cette bithérapie parentérale est poursuivie 8 à 10 jours, relayée par une monothérapie par ciprofloxacine per os (Ciflox) à raison de 1,5g/j.

Une évolution non favorable doit conduire à discuter la réalisation de nouveaux prélèvements pour vérifier la stérilisation bactériologique et, dans le cas contraire, pour réadapter le traitement au nouvel isolement.

Dans tous les cas, la durée du traitement doit être prolongée car les rechutes sont fréquentes et tardives : elle est en moyenne de 9 semaines, variant de 4 à 12 semaines selon les auteurs, essentiellement guidée par les critères de guérison. (99-100)

2-INDICATION SELON LE TERRAIN :

2-1-Traitement de l'OEM chez le VIH :

Le pronostic est beaucoup plus sombre chez ces patients infectés par le VIH car cette infection survient généralement chez des patients en mauvais état général.

RESS rapporte un taux de mortalité élevé à 42 % lors d'une septicémie à Ps.a chez les patients séropositifs. La mortalité est, en moyenne, de 45% si le traitement compte une mono-antibiothérapie, mais chute à 27% avec une bi-antibiothérapie.

S'appuyant sur ces données, et afin de traiter l'OEM chez le VIH, HERN suggère d'utiliser une bi-antibiothérapie par voie parentérale.(102-103-104)

2-2-Traitement de l'OEM chez l'enfant :

Le traitement s'appuie sur une bi-antibiothérapie dont la durée est fonction de l'évolution locale, avec un minimum de 2 semaines.

Elle associe un aminoside type amikacine et une beta-lactamine anti-pseudomonas type ticarcilline ou ceftazidime, car les fluoroquinolones ne sont pas autorisées chez l'enfant moins de 15ans.(104-105)

La récurrence est inhabituelle.

Les séquelles sont la paralysie faciale et les sténoses du conduit auditif par déformation du cartilage.

2-3-Traitement d'une forme clinique particulière : l'otite externe maligne aspergillaire :

Les spores aspergillaires sont fréquemment inoculés par inhalation ce qui explique que l'atteinte principale soit pulmonaire. Cependant, l'aspergillus peut affecter d'autres organes comme l'oreille externe, et les sinus.

L'infection à aspergillus est favorisée par l'immunodépression, notamment la neutropénie.

Un traitement antifongique agressif doit être institué pour toute otite externe aspergillaire.

Le traitement de choix de l'aspergillose est l'amphotéricine B par voie parentérale (Fungizone) à raison de 0,7 à 1,5 mg /kg/jour.

L'itraconazole (Sporanox), à la posologie de 200 à 600 mg/j, est prescrit en cas de contre indication à l'amphotéricine B, à savoir une insuffisance rénale, ou en relais pour un traitement à long terme.

Cependant pour certains, l'itraconazole peut être prescrit en association avec amphotéricine B ou d'emblée en monothérapie.

La posologie de l'itraconazole doit être adaptée aux taux d'itraconazolémie. La durée de traitement est fonction de l'évolution clinique, variant dans la littérature entre 3 et 9 mois.

Devant toute OEM aspergillaire , chez un patient immunodéprimé, il faudra impérativement rechercher une aspergillose pulmonaire par une tomodensitométrie thoracique et, au moindre doute, une aspergillose cérébrale par une tomodensitométrie cérébrale.(106-107)

V-CRITERES DE GUERISON :

On ne peut se fier à la disparition seule de l'otorrhée, des douleurs et du tissu de granulation dans le conduit auditif externe car l'ostéomyélite a pu progresser vers des sites profonds tels le golf de la jugulaire et vers les veines endocrâniennes.

Ainsi, la guérison doit s'apprécier sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, scintigraphiques et radiologiques.

L'interruption thérapeutique peut se décider devant les critères suivants :

- la normalité clinique à savoir l'absence d'otalgie, d'otorrhée et la normalisation du CAE
- la normalité biologique tels qu'une VS normal et des prélèvements stériles,
- une importante régression des images pathologiques rapportées sur la TDM et/ou l'IRM ,
- la normalité de la scintigraphie au gallium.

Il est certain que le meilleur critère de guérison reste une évolution favorable prolongée après l'arrêt du traitement. La normalité des signes cliniques 12mois après l'arrêt du traitement, autorise à considérer le patient comme guéri.

Ces critères de guérison sont très importants car les traitements insuffisamment poursuivis sont responsables de la résurgence de la maladie avec réapparition de complications souvent mortelles.(18)

II-TRAITEMENT PREVENTIF :

L'otologiste doit toujours avoir à l'esprit que, pour les mêmes manœuvres, là ou l'adulte sain fera une simple otite externe, certains sujets âgés, aux défenses naturelles défaillantes, risquent de voir survenir une otite externe maligne.

Il est nécessaire d'adopter un certain nombre de mesures préventives chez les sujets âgés diabétiques et immunodéprimés. Pour les aspirations d'oreille, il faudra :

- agir avec une grande douceur lors de l'extraction des bouchons de cérumen et des bouchons épidermiques,
- s'arrêter immédiatement dès la survenue des douleurs,
- éviter à tout prix de faire saigner lors des différents temps du lavage, s'aider d'une préparation par des instillations émollientes fréquentes et prolongées,

D'autre part, l'antibiothérapie doit être systématique devant la moindre blessure cutanée du CAE chez les sujets à risque.

Sans oublier, qu'il faut bien traiter et équilibrer le diabète et tous les autres foyers infectieux, en particulier dentaires.(7)

II-PRONOSTIC :

L'évolution de l'OEM, autrefois fatale, a été radicalement transformée ces dernières années non seulement grâce à une meilleure connaissance du terrain et de l'affection mais aussi grâce à l'avènement de nouvelles molécules d'antibiotiques.

La transition du traitement chirurgical à un traitement médical associant les pénicillines aux aminosides a fait chuter la mortalité de 46% à 20%. Avec l'apparition de nouvelles molécules (céphalosporines et fluoroquinolones), la mortalité est actuellement inférieure à 10%(de 3% voire 0% dans les dernières publications).

Elle reste cependant plus élevée si l'OEM est compliquée de paralysies des nerfs crâniens car celles-ci sont le reflet d'une évolution sévère de maladie. La mortalité est de

50 à 64% en cas de paralysie du 7eme et de 75 à 80% en cas de paralysie d'autres paires crâniennes.

Les paralysies des nerfs crâniens sont le plus souvent définitives laissant d'importantes séquelles fonctionnelles et esthétiques.

Les récurrences peuvent être tardives jusqu'à 4 à 12 mois après l'arrêt du traitement, et surviendraient dans environ 10 à 20% des cas. Si les symptômes réapparaissent, la récurrence est documentée par la réapparition d'anomalies des tissus mous à l'imagerie(TDM et IRM).(18)

ETUDE CLINIQUE ET
ANALYTIQUE DE L OEM

1-MATERIEL ET MATHODE :

Pour illustrer nos propos précédents concernant l'OEM nous proposons une étude de cas colligé au service d'ORL du CHU de Rabat.

L'analyse de notre série sur un mode rétrospectif a porté sur 10 adultes présentant une OEM sur une durée de 3ans de 2000 à 2002. L'âge moyen était de 68, 3ans avec une sex-ratio de 7 hommes pour 3 femmes. Les 2 enfants ayant présenté une OEM sous chimiothérapie pour leucémie aigue et que nous avons inclus initialement dans la série, n'ont pu être retenu car perdus de vue.

Le diagnostic de l'OEM était retenu devant l'association d'otite externe souvent à Ps.a, et de terrain immunodéprimé.

Tous nos patients ont eu une exploration TDM des rochers.

2-RESULTATS :

Concernant le terrain, la majorité de nos patients étaient diabétiques (8 cas/10), avec un diabète insulino dépendants (4 cas) ou non insulino dépendants (4 cas) évoluant en moyenne depuis 10 ans, mais tous non équilibrés à l'admission (glycémie moyenne : 2,8 g/l).

D'autres antécédents ont pu être relevés tels qu'un asthme cortico-dépendant (1 cas), une hypertension artérielle négligée (2 cas) et une hypercholestérolémie sous traitement (1 cas).

Les patients ont consulté aux urgences ORL de notre formation dans un délai d'une semaine à 3 mois après les premiers symptômes et avaient déjà tous bénéficié d'un traitement local associé, dans la moitié des cas, à un traitement antibiotique per os.

Les données de l'examen clinique à l'administration aux urgences notaient :

- Un empâtement des parties molles dans 6 cas,
- Une douleur à la palpation tragienne dans 6 cas,
- Une chondrite du pavillon dans 2 cas,
- Une sténose du CAE avec otorrhée et présence de tissu de granulation dans 9 cas,
- Une paralysie faciale périphérique homolatérale dans 2 cas, les autres paires crâniennes étant indemnes,
- Une limitation de l'ouverture buccale dans 2 cas.

Au terme de cet examen, 8 de nos patients présentaient une OEM limitée, et deux une paralysie faciale périphérique compliquant l'OEM d'où respectivement et, selon la classification de COREY, 8 stades 1 et 2 stades 2.

Les prélèvements auriculaires ont identifié un Ps.a sauf dans un cas où un Candida Albicans a été isolé.

Tous nos patients ont bénéficié, dans le bilan initial, d'une TDM des rochers qui, mis à part les signes spécifiques d'OEM, a diagnostiqué un cas de lyse occipitale et de l'écaille du temporal, et deux cas d'ostéomyélite de l'articulation temporo-mandibulaire.

Aucune IRM n'a été réalisée chez nos patients, et un seul EMG du 7 a été pratiqué dans le suivi d'un cas de paralysie faciale.

Le traitement pendant l'hospitalisation a consisté en :

FQ par VO (Ciprofloxacin) associée à un aminoside en IM (Gentamicine) dans 8 cas, FQ (Ciprofloxacin) ou CPS3G (Cefotaxine) en IV associées à un aminoside en IM (Gentamicine ou Amikacine) dans les 2 cas stades II.

FQ en gouttes auriculaires dans les 10 cas, Fluconazole per os associé à du sulconazole en application locale dans le cas d'OEM à Candida Albicans, 7 patients sont bénéficiés d'antalgiques de palier 2, Insulinothérapie dans tous les cas de diabète afin de l'équilibrer.

A leur sortie, le relais thérapeutique s'est fait par FQ per os sur une durée moyenne de 4 semaines avec pour seule surveillance : la clinique et la biologie (VS).

L'évolution a été favorable sauf pour les séquelles de paralysie faciale périphérique.

3-DISCUSSION :

1-SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE :

Les terrains prédisposés à l'OEM sont essentiellement, le sujet diabétique et/ou âgé et le sujet immunodéprimé dans une proportion de 74 à 90% et un âge allant de 65 à 70 ans, ce qui correspond aux résultats de notre série : la moyenne d'âge est de 68, 3 ans avec une nette prédominance masculine et la majorité de nos patients inclus sont diabétiques. Le caractère insulino-dépendant ou non du diabète ne peut être retenu comme péjoratif puisque notre série reste limitée et que tous nos patients diabétiques sont non équilibrés à l'admission.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un dépistage de l'infection par HIV puisqu'ils ne présentaient aucun signe clinique en faveur de celle-ci.

Quant à l'OEM chez l'enfant, elle reste un fait exceptionnel.

2-SUR LE PLAN BACTERIOLOGIQUE :

Plus de 95 % des OEM sont dus au Ps.a, taux que nous retrouvons dans notre série.

Un cas d'OEM à Candida Albicans est rapporté dans notre série avec comme complication une ostéomyélite de l'articulation temporo mandibulaire homolatérale.

Malgré l'endémie de la tuberculose dans notre pays, nous n'avons pas relevé dans notre expérience d'OEM à Mycobacterium tuberculosis.

3-SUR LE PLAN CLINIQUE :

La majorité de nos patients a été reçue aux urgences à un stade initial présentant : une otorrhée purulente verdâtre avec otalgie irradiant vers la mandibule dont le traitement local de 10 jours restait inefficace.

Classiquement à ce stade, le CAE est sténosé avec un tissu de granulation à la jonction ostéo-cartilagineuse, signe quasi pathognomonique de l'OEM. L'examen retrouve également un œdème péri-auriculaire et des adénopathies satellites. Ceci après avoir reçu des traitements locaux voire une antibiothérapie par voie orale, prescrits en dehors de notre formation, sans amélioration de leur symptomatologie.

Puis, apparaissent dans un délai variable et en absence de traitement adapté, des signes témoignant de l'extension de l'infection aux régions avoisinantes. L'examen clinique retrouve de manière isolée ou associée :

- des signes d'infection des régions parotidiennes, mandibulaire et/ou mastoïdienne (parotidite, articulation temporo-mandibulaire),
- une paralysie des paires crâniennes avec, chronologiquement, le nerf facial puis les nerfs mixtes et, enfin, les nerfs oculomoteurs et le trijumeau,

– des signes en faveur de complications endocrâniennes (méningites, abcès, thrombophlébites du sinus latéral ou du sinus caverneux, voire extension controlatérale).

Les deux cas d'ostéomyélite de l'articulation temporo-mandibulaire sur OEM de notre série concernent des sujets diabétiques avec pour germe causal un *Candida Albicans* pour l'un, et un *Ps.a* pour l'autre.

Concernant les deux cas d'OEM compliquée de paralysie faciale périphérique, nous retenons que ces deux patients cumulaient les tares avec, pour l'un, un diabète insulino-dépendant compliqué de rétinopathie et d'insuffisance rénale, et déséquilibré à l'admission (glycémie à 3,94 g/l) et, pour le second, l'absence de diabète mais la présence d'un asthme cortico-dépendant et d'une hypertension artérielle. De plus, s'y associait un retard thérapeutique puisque leur délai de consultation était de 3 mois, le plus long de la série.

Aucun cas de complication méningo-encéphalique n'a été retrouvé.

4-SUR LE PLAN DU BILAN PARACLINIQUE :

Tous les patients de notre série ont bénéficié, dans le bilan initial, d'un prélèvement auriculaire avec identification de germe et antibiogramme, un bilan biologique (NFS, VS, CRP, glycémie) et d'une TDM confirmant le diagnostic.

5-SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE :

- Huit de nos patients qui présentaient une OEM limitée ont été traités par l'association :
 - Fluoroquinolones par VO : ciprofloxacine à raison de 1 g/j en deux prises,
 - Aminosides en IM : gentamicine à raison de 3 mg/kg/j.

- Les deux cas d'OEM compliqués de PEP ont bénéficié d'une bithérapie par voie parentérale associant :

Soit :

- Fluoroquinolones : ciprofloxacine à raison de 400 mg 2 à 3 perfusion IV /j,

- Aminoside : gentamicine à raison de 3 mg/kg/j.

Soit :

CPS3G : cefotaxime à raison de 4g/j,

Aminoside : gentamicine à raison de 3mg/kg/j.

Tous ont reçu ces traitement durant 7j, en plus d'un traitement local.

- Le seul cas d'OEM à Candida Albicans a été traité par :

- Fluconazole par VO à raison de 50mg/j pendant 7j,

Sulconazole par voie locale.

A leur sortie, le relais thérapeutique s'est fait par fluoroquinolones per os sur une durée de 4 semaines en moyenne, avec une surveillance clinique et biologique basée sur la normalisation de la VS jusqu'à une évolution favorable, Sauf pour les séquelles de paralysie faciale périphérique.

Ce traitement par voie générale doit se réaliser parallèlement au traitement local. Nous insistons sur l'intérêt des Pop-Oto-Wick et de l'antibiothérapie par voie local.

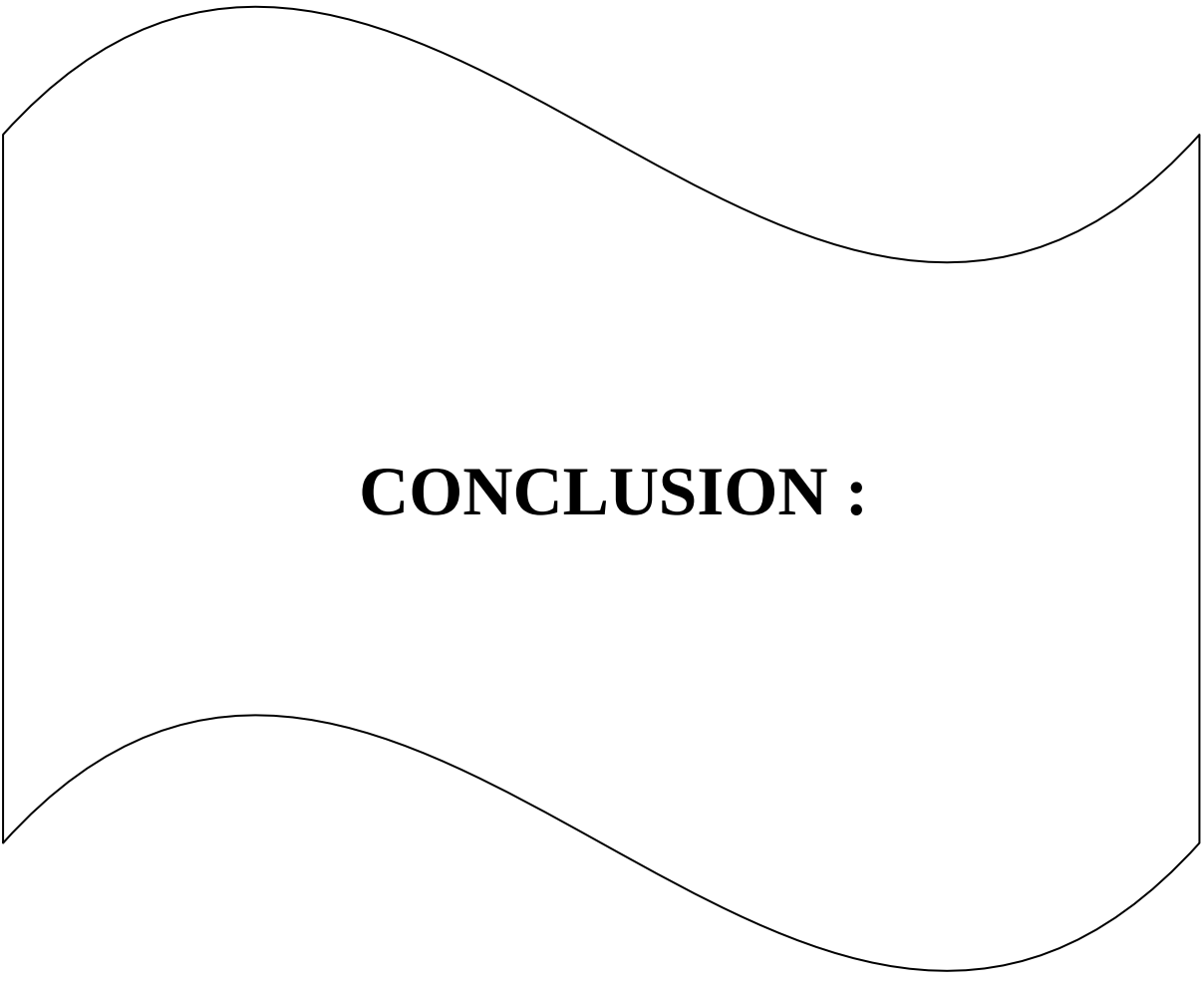
Les critères de guérison de l'OEM sont difficiles à déterminer et se font sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Dans notre surveillance, nous n'avons pas pratiqué de TDM de contrôle et nous nous sommes basés sur les seules données cliniques et biologiques avec résolution du syndrome inflammatoire.

Quant aux séquelles, elles concernent essentiellement les paires crâniennes ou l'articulation temporo-mandibulaire, ce qui correspond aux résultats de notre série. Nous n'avons pas eu de récurrences qui surviennent selon les données de la littérature, dans 10 à 20 % des cas dans les 4 à 12 mois.

6-SYNTHESE CLINIQUE :

A l'issue de cette série et malgré le nombre limité de cas, il nous apparaît que l'association, soit d'une quinolone, soit d'une CPS3G à un aminoside, pourrait être une solution thérapeutique, et que la surveillance, en se basant sur la clinique et la VS, pourrait se passer de bilan d'imagerie de contrôle. Cette attitude nous paraît justifiée en égard aux coûts élevés de ces examens paracliniques et au contexte socio-économique de notre pays.

Pour conclure, nous dirons que le pronostic de l'OEM, encore effrayable il y a quelques années, a largement bénéficié du progrès de l'antibiothérapie, mais aussi d'une prise en charge plus précoce en l'évoquant de manière systématique chez un immunodéficient, présentant une otite externe traînante.



CONCLUSION :

L'otite externe maligne ou otite nécrosante progressive est une infection du sujet le plus souvent âgé et diabétique par le *Pseudomonas aeruginosa*.

La nécrose est l'élément anatomopathologique fondamental retrouvé au cours de cette affection. Ceci est à l'origine de l'appellation « otite nécrosante », en effet ce terme reflète la caractéristique clinique et histologique de l'appellation et rend compte d'emblée de l'atteinte des tissus.

Alors que le nom d'otite externe maligne traduit deux faits essentiels :

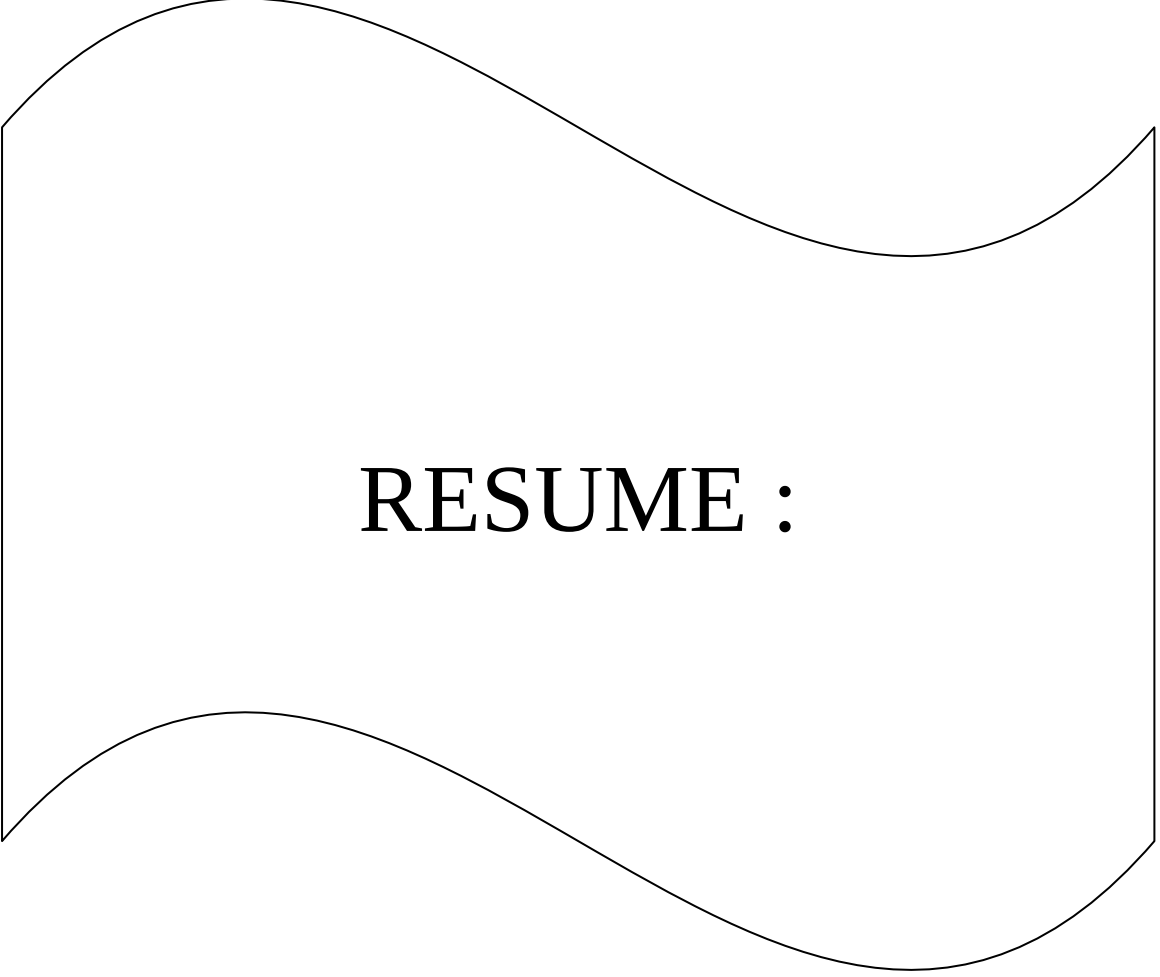
le siège de l'affection qu'est l'oreille externe,

le caractère péjoratif de cette pathologie qui met en jeu le pronostic vital.

Le *Pseudomonas aeruginosa* est le germe responsable de la plupart des cas d'otite externe maligne, il est caractérisé par une grande faculté d'adaptation aux antibiotiques, et l'accumulation de différents mécanismes de résistance ce qui peut conduire à une impasse thérapeutique. Mais le traitement de référence, reste généralement basé sur des associations d'antibiotiques qui ont une activité dirigée contre le pyocyanique, qui sont les aminosides, les beta-lactamines, les céphalosporines de troisième génération et les fluoroquinolones.

En effet, le pronostic de l'otite externe maligne actuel a considérablement amélioré grâce aux progrès de l'antibiothérapie, l'insulinothérapie et les soins locaux.

Le meilleur traitement de cette affection reste la prévention par la bonne prise en charge de tout otite externe, et en évitant toutes les manœuvres traumatisantes au niveau du conduit externe maligne essentiellement chez les sujets à risque.



RESUME :

L'otite externe maligne est une complication infectieuse gravissime, survenant sur les terrains fragilisés, souvent diabétique ; elle est due de façon quasi exclusive au *Ps.a*, qui est caractérisé par une grande faculté d'adaptation aux antibiotiques.

Cette otite commence par l'atteinte des tissus mous peri-temporaux, et s'étend selon un certain nombre de directions vers la base du crâne, ce qui est à l'origine de paralysies des dernières paires crâniennes, avec parfois collection purulente cérébrale et cérébelleuse, et thrombose du sinus veineux.

L'antibiothérapie moderne a transformé le pronostic global de la maladie. Mais, le meilleur traitement de cette affection, reste la prévention par la bonne prise en charge de tout otite externe, et en évitant toutes les manœuvres traumatisantes au niveau du CAE essentiellement chez les sujets à risque.

A propos de 10 cas d'otite externe maligne, hospitalisés et suivis au service d'ORL de l'hôpital de Meknès durant une période de 3 ans. Nous rapportons notre expérience, complétée par un large éventail de données de littérature moderne.

BIBLIOGRAPHIE

1- CHANDER JR .

Malignant external otitis
Larycosope , 1968, 78(8) 1257-94

2- CHANDLER JR.

Pathogenesis and treatment of facial paralysis due to malignant external otitis.
Ann.oto., 1972, V81, p: 648-658.

3- CHANDLER JR.

Malignant external otitis: further consideration. Ann.oto.rhinol.laryngol
USA, (1977}, V86, N°4, p: 417-428.

4- DE SEVIN E, ANDRIEU-GUIT RANCOURT J et DEHESSIN D. Anatomie de
l'oreille externe.

Encycl Med Chir, Oto-rhino -laryngologie 20-O10-A-10, 1995, p: 1-2-3.

5- LEGENT F; PERLEMUTRE ; VANDENBROUCK C.

Oreille externe, anatomie descriptive et rapports.
Cahiers d'anatomie ORL, quatrième édition, Avril 1984, p : 16-32.

6- BILOUL N ; ESSAADI NT.

Bases anatomophysiologiques de l'audition.
Cahier du médecin, tome V, n°49, février 2002, p : 7.

7- MAHER S.

Réflexions sur les otites nécrosantes des diabétiques (otites externes malignes) A
propos de 8 cas.
Thèse de médecine, Rabat, 1988, n°354.

8- DRISS N.1 MIGHRI K; HASSINE M; AYADI K; TRABELSINI; BRAHAM II.

L'otite externe maligne (a propos de deux observations).

La Tunisie médicale, novembre 1993, V : 71, N°1 1, p : 543.

9- PALAIOLOGOS Y.

Particularités de l'otite externe chez les diabétiques Les cahier
d'ORL, 1990,25, (6), p:377-378.

**10- BENCHEKROUN.L ; LAZRAK.A ; OUJILALA.A ; RACHIDI ALAOIJ.F ;
KZADRI.M.**

L'otite externe maligne : infection particulière du diabétique. Espérance
médicale, novembre 1995, tome 2, n° 15, p : 314-316.

11- K LABBAR; S CHAOUIR; NAMAROUCH; 1VIBENAI1EIJR. Otite maligne
externe : diagnostique et suivi par tomодensitométrie a propos d'un cas
Espérance médicale, Février 2001,Tome 8, N° 69, p : 77-78.

12- OBERASCHER G, KARAS C.

Ofloxacin in the treatment of pseudomonas aeruginosa infections in the ear.
Hno, 1988, 36(6)230-3.

13- SOLDATI D, MUDRY A, MONNIER P.

Necrotising otitis externa caused by staphylococcus epidermidis. Eur Arch
Otorhinolaryngol,1999, 259(9), 439-41.

14 - CUNNINGHAM M, YU VL, TURNER J, CURTIN I-I. Necrotizing otitis externa due to aspergillus in a immunocompetent patient.
Arch Otolaryngol head Neck Surg, 1988, 114(5), 554-6.

15- MARTINEZ CE, MUNOZ A.
Necrotizing external otitis caused by aspergillus fumigatus :computed tomography and high resolution magnetic resonance imaging in an AIDS patients.
J.laryngol.otol 1998,112:98-102.

16- YAO INI;MESSNER AH
Fungal malassezia otitis externa due to Scedosporium apiosp.,
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001. 110(4). 308-310.

17- AYACHE.S BRACCINI F FACON F LAURENT P LAYOUN PANRAZI J THOMASSIN JM

L'otite externe maligne - approche diagnostique et thérapeutique. JFORL, volume 49, n°5-2000, p :274.

18- BEAUVILLAIN DE MONTREUIL.C; GAYET DELACROIX .M ; RAFFI F ;SAUVA GIJT.E.

Otite externe maligne.
Les cahiers d'ORL, 1999 ,33 (6), p : 309 - 310 -314.

19- DARROUZIJT.V; MATEL .J; CUYOT.M .

Otite externe maligne ou nécrosantes progressives.
Revue de l'acouïque , vol 5, n°4, 1999, p : 405.

20- KRAUS DH ;REHM SJ; KINNEY SE.

The evolving treatment of necrotizing external otitis.
Laryngoscope, 1991, 101:821-4

21- SHPITZER T; STERN COHEN O ; LEVY R; SEGAL K.

Malignant external otitis in non diabetic patients.
Laryng, 1993, 110 : 332-335.

22- CURTIN. H D ; GRANDIS J.R.

Necrotizing malignant external otitis: prospective comparison of CT
and imaging in diagnosis and follow-up.
Radiology, 1995, 196:499-504.

23- RUBIN J; KAMERER B; CURTIN H D .

Malignant external otitis: utility of CT in diagnosis and follow-up. Radiology
1990-174:391-394.

**24- T OMASSIN J IM, NIOULIN G, EPRON JP VIVARET PERRIN L,
BIZEAU A.**

Imagerie de l'oreille moyenne normale et pathologique.
EMC oto-rhino-laryngologie, 1997, 200048A 10.

**25- CERUSE.PH; COLLEAUX.B; DISANT.F; LAHNECHE .B ;
MORGON .AH; TRUY.E.**

Les otites malignes externes : a propos de sept cas récents.
Ann -oto - laryng 1993, 110 : 332-336 .

**26- BAATENBURG.R.T; STOKKEL MLP; TAKESRP;
VANECH.SMITH B L F.**

The value of quantitative gallium 67 single photon emission tomography in the clinical management of malignant external otitis.

Eur j nucl med, 1997, 24, 1429-1432.

27- STOKKEL,MPM , BOOT ICN ;VAN ECK-SMITT BLF .

Sect gallium scintigraphy in malignant external otitis :initial and followup.case report.

Laryngoscopie, 1996, 106:338-340.

**28- RESS B.D; BALKANY.T.J; LUNTZ.M; TELISCHER .F.F;
WRITEMAN.M.L.**

Necrotizing external otitis in patients with AIDS.

Laryngoscopie, 1997, 107: 456-60.

29- RUBIN J; YU VL.STOOL SE.

Malignant external otitis in children.

J pediatre, 1988, 113 :965-70.

30- RUBIN J; YU VL

Malignant external otitis : insights into pathogenesis ,clinical manifestations ,diagnosis, and therapy

Am J Med, 1988, 85:391-8.

31- CHANDLER . JR.

Malignant external otitis : further considérations
Ann Otol Rhinol Laryngol , 1977, 86: 417-28;

**32- AYADLK ;BRAHAM H ;DRISS N ; HASSINE M ;MIGHRI K ;
TRABELSE M.**

OEM: a propos de deux observations.
La Tunisie médicale, volume n° 11, novembre 1993, p : 544.

33- BRUFFE. P; CUDENNEC .Y; PONCLT.J.L ;VERDALLE.P . Complication
locorégionales des otites. EMC,oto -rhino-laryngoscopie 20-135A-10 .1995 p :3-4.

34- MATTUCCI KF; SETZEN M; GAL.ANTICH P.

Necrotizing otites externa occurring concurrently with epidermoid carcinoma.
Laryngoscope, 1986, 96:264-6.

35- COREY J P; LEVANDOWSKI RA; PANWALKER AP. Prognostic
implications of therapy for necrotizing external otites Am J Otol, 1985,6,353-358.

36- PENECKE.J..J.

Management of osteomyelitis of the skull
. Base laryngoscopie, 1989;99;1220-1223.

37- BIBDRA. G ;DOLTIS .J ;MJ .S.C. Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis.
Laryngoscope, 1991; 101: 821 - 824.

38- NOYON P; PORTMANN D.
L'otite externe.
Revue de laryngologie otologie rhinologie, 1997,118,3 :214-215.

39- LEGENT FET COL.
Le conduit auditif externe
Rapport de la société française d'ORL et de pathologie cervicofaciale ;arnette
publ.1996.

40- IPIONCE TJL; VER-DALLE P ; ROGUET E ; RUI R ; GUIL-LOU L CAMAL M ; BUFFE P.
Otites externes ; aspects bactériologiques en milieu militaire. Journal français ORL 1996 ; 6:383-394.

41-MASSONE; LIBERT M.
Pseudomonas aeruginosa: aspects bactériologiques , épidémiologiques et thérapeutiques.
Feuillets de biologie, 1998, vol XXXIX, n° 222, p:29.

42- CAVALLO.P; C;Ilioli.Py ITABRIS.R.
Pseudomonas aeruginosa
Feuillets de biologie, 1997, n°:214, p: 11- 12.

44- ABROUQ. J.

Streptococcus pneumonie, étude des souches du CHU IBNSINA du janvier 1994
sept 1995

Thèse pharmacie, n° 77, 1995.

45- SPENCER RC.

Prevalence of infection in intensive care study.

Eur j clin microbial infect **dis**, 1996, 15:281-5.

46- NAKAE T.

Role of membrane permeability in determining antibiotic resistance in
pseudomonas aeruginosa.

Microbiol immunol ,1995, 39:221-9.

47- EIY-Z;MAD ;LIVERMORE DIVA ;NIKAIDOH .

Role of efflux pump in intrinsic of pseudomonas aeruginosa:active efflux as a
contributing factor to β lactam resistance .

Antimicrob agents chemother, , 1994, 38:1742-52.

48- LIVERMORE DM.

β -lactaminase in laboratory and clinical resistance Clin

microbiol rev, 1995, 8:557-84.

49- BERT.F; LAMBERT-ZECHORSKY.

Problèmes microbiologiques d'actualité résistance aux antibiotique et problèmes
thérapeutique poses par Ps a.

Presse médicale ; 27fevrier 1999 /28/n°8/p: 451.

50- CHEN 1-IY;YUAN NI;LIYERNIORE DM.

Mechanisms of résistance to b lactam antibiotics amongst pseudomonas aeruginosa isolates collected in thé UK in 1993.

J med microbiol, 1995, 43:300-9.

51- BERT F, BRIAUD I, BRANGER C, LAMBERT-ZECHOVSKY N.

Comparaison de l'activité des b lactamines sur pseudoi-nonas aeruginosa en fonction des phénotypes de résistance.

Path boit, 1996, 4:329-32.

52- THABAUT A; M.EYRAN M.

Activité in vitro de l'association pipéracilline tazobactm sur 224 souches de pseudomonas aeruginosa en fonction de la production de (3 lactarnase. Patu biol , 1991, 39:361-6.

53- JONES RN, MARSHALL SA.

Antimicrobial activity of cefepime tested against buste group in b lactamase proctucing strains résistant to ceftazidime
a multilaboratory national and international clinicat isosate study. Infect dis, 1994, 19: 33-8.

54- NORDIAN P, RONCO E, NAAS T, DUPORT C, MICI-IELBRIABD Y,LABIA R.

Characterization of a novel extended P- lactamase from pseudomonas aeruginosa. Antirnicrob agents chemother, 1993, 37:962-9.

55- PHILIPPON A.

Pseudomonas aeruginosa : phénotypes de résistance au ; antibiotiges.
Med mal infect, 1998, 28 spécial: 134-49.

- 56- WARANABE M, L; YOBE S; MITSUHASHI S.**
Transférable imipenem resistance in pseudomonas aeruginosa
Antimicrob agents chemother, 1991, 35:147 -5 1.
- 57- ARAKAWA Y; NAKASHIMA K et AL; SENA K.**
Multifocal out breaks of metallo β lactamase producing Ps a resistant to broad
spectrum β lactamase , including carbapenems. Antmicrob agents chemother, 1996,
40, 319- 53.
- 58- PLESIAT P; RAMOS-AIRES J; PECHERE J C ; KOPILER T.**
Systèmes d'efflux actifs chez pseudomonas aeruginosa. Med mal infect, 1998,
28 spécial: 126-33.
- 59- NIASUDA N, SAKAGAWA E ; GI-IYA S.**
Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in
pseudomonas aeruginosa.
Antimicrob agents chemother 1995; 39:645-9.
- 60- BERT F; BRUNEAU B; LAMBERT-ZCHOVSKY N; BRANGER.**
Comparative activity of β lactam antibiotics against, intrinsically, ticarcillin -resistant
strains of pseudomonas aeruginosa Chemother 1992, 40:183 -7.
- 61- LEYING HJ; BUSCHER K'I-I; CULLMANN W; THEN RL.**
Lipopolysaccharide alterations responsible for combined quinolone and β lactam
resistance in pseudomonas aeruginosa.
Chemother 1992; 38:82-91.

62- LIAO X; HANCOCK RIW.

Susceptibility to β lactam antibiotics of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing penicillin-binding protein 3.
Antimicrob agents chemother 1997 ;41:1158-61.

63- BUSCHER KH, CULLMANN W; DRICK W.

Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* resulting from diminished expression of an outer membrane protein. Antimicrob agents chemother 1987; 31:703-5.

64- LIVERMORE D.M.

Interplay of impermeability and chromosomal β lactamase activity in imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob agents chemother 1992 ; 36:2046-8.

65- PEREZ FJ; GIMENO C; NAVARO D; GARCIA DE LOMAS J.

Meropenem permeation through the membrane of *Pseudomonas aeruginosa* can involve pathways.
Other than the Opr D porin channel 1996; 42:210-10.

66- HACHLER H ; SATANAM P; KAYSER FH.

Sequence and characterization of a novel chromosomal aminoglycoside phosphotransferase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob chemother 1996;46:1254-6.

67- KAYSER FH.

The aminoglycosides resistance study group
The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanism
combined results of surveys in eight regions of the world
J chemother 1995; 7suppl 2:17-30

- 68- KARLOWWSKY JA SAUNDERS MH HARDING GA; HOBAN DJ.** In vitro characterization of aminoglycosides adaptative resistance in pseudomonas aeruginosa. Antimicrob agent chemother 1996; 40:1387-93.
- 69- XIONG YO; CAILLON J; KERGUERIS MF.**
Adaptative resistance of pseudomonas aeruginosa induced by aminoglycosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model Antimicrob agent chemother 1997; 41: 823-6.
- 70- CAMBAU E.**
Résistance bactérienne aux quinolones.
Nled thérl 1997 ; 1 suppl 98-107.
- 71- CANIS F; CAVALLO JD, HUSSON IVIO.**
Evaluation de l'activité bactéricide de l'association cefpirome aminoglycosides sur des souches de pseudomonas aeruginosa de sensibilité intermédiaire au cefpirome et appuiement à différents phénotypes de résistance aux bêta-lactamines. Pathol biol 1997; 45:420-3.
- 72-TROILLET N; SAMORE MH, CARMELI Y.**
Imipenem resistant pseudomonas aeruginosa: risk factors and antibiotic susceptibility patterns.
Clin infect dis 1997; 25:1094-8.
- 73- GIBERT C.**
Traitement des infections graves sévères à pseudomonas aeruginosa chez l'adulte.
Lettre infectiol 1996; XI: 136-43.

74- FINK M-P; SNYDMAN DR; NIDIMa MS.

Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter; randomized; double blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem cilastatin antimicrob agents chemotherapy 1994;3: 547-57.

75- COMETTA, BAUMGARTNER JD.

Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. Antimicrob agents chemotherapy 1994; 3 8:1 ~ 09-13 .

76- VIDAL F,1 ENSA J, ALMELA M et AL.

Epidemiology and outcome of pseudomonas aeruginosa bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment Arch intern med 1996; 156:2121-6.

77 – GERCEKER AA; GURLER B

In vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against pseudomonas aeruginosa. J antimicrob chemotherapy 1995; 36:707-11.

78- TESSIER F, QUENTIN C.

In vitro activity of fosfomycin combined with ceftazidime, imipenem , amikacin, and ciprofloxacin against pseudomonas aeruginosa Eur j clin microbiol infect dis 1997 ;16 :156-62.

79- CAILLON J et AL; POLET.G ; XIONG.Y.Q.

Comparative efficacies of ciprofloxacin and pefloxacin alone or in combination with fosfomycin in experimental endocarditis induced by multidrug -susceptible and resistant Ps a.. antimicrob agents chemotherapy 1995; 39; 492-9.

80- BARON B; CAILLON J; DRUGEON H ; POTEL G; XIONG Y-Q.

The effect of rifampicin on adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides.
J antimicrob chemother 1996; 37: 993-8.

81- KORVICK J A; PEATCOCK JE MUDER RR, WHEELER RIZ, YU VL.

Addition of rifampicin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, prospective trial using the Zelen protocol.
antimicrob agents chemother 1992;36:620-5.

82- WATANABE NA.

Newer antipseudomonal cephalosporins. J
chemother 1996;8:48-56.

83- LIVERMORE DM; CHN HY.

Potential of β -lactams against *Pseudomonas aeruginosa* strains by Ro 48-1256
a novel monobactam inhibitor of β -lactamases J antimicrob chemother 1997;
40:335 -43.

84- OMRI A, RAVAORINORO M, POISSON M

Incorporation, release and in vitro antibacterial activity of liposomal
aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob agents chemother
1995; 36: 631-9.

85- KZADRI.M ; RACHIDJJ. ALAOÛLF; LAZRAK.A.

Les otites externes malignes: à propos de 19 cas
Rev.laryngol.otol.rhinol, 1995 :116 -5 :315-3.

86-MARTIL ,I ; DUCLOS JY; DRROUZET; GUYOT M ; ALBI+JAI2 JP.

Otitis externes maligne ou nécrosantes progressives ; expérience d'une prise en charge de 22cas.

Ann.Oto.laryngol.Chir.Cervical 2000 ; 117,5,291-298.

**87-AIDAN .D; LAIBROLT, M; GILAIN.L ; PEYNEGE R;
PLANQUART X; RAGOU M.P.**

Intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de l' OEM : a propos d'un cas.

Ann- otol- laryngol 1993; 110; 50- 54.

88- CORBEAND JX; LAHARRAGUE P ; FILLOLA G.

Otite maligne externe : le polynucléaire neutrophile en cause.

La presse médicale, 1987,12déc.116, 42,2130-2131.

89- DOROZ PH.

Guide pratique des médicaments 21 édition ; 2003 ; p: 144, 178,120.

90-KIRKIACHARIAN S.

Médicament anti infectieux.

Guide de chimie thérapeutique 1996 ; p : 434-444.

91- MOULIN M.COQUEREL A.

Pharmacologie : abrégés connaissances et pratique 2 édition ;juin 2002 ;

p : 22.

93- MARIANNE A ; PERROT S.

Otite externe.

Thérapeutique pratique 2002 édition med-line, p : 739.

94- [DOROZ. PH.](#)

Gouttes auriculaires.

Guide pratique des médicaments ; 22 ème édition ; 2002 p :1122-1123.

95- DUBREUL.C.

Otorrhée et antibiothérapie locale.

JFORL: note thérapeutique -volume 48 /N°2/ 1999-p : 125.

96- MANIPOUD P, GAILLADR L, COMMUN F.

Otite externe maligne ; résultats préliminaires sur un traitement local adapté.

La lettre d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale-mars 1993-n'154.

97 - BENCHECROUN.Y ; CHEKI{[OURY.LA](#) ;ESSADLM .

Les gouttes auriculaires : quand et comment faut il les utiliser Bulletin

[SM.SM](#) ;tomeX ;numéro 6 ; décembre 1999 ; p : 35.

98- HICKEY SA, TORD GR, O'CONNOR AF.

Treating malignant otitis with oral ciprofloxacin.

BMJ 1989; 299:550-551.

99- RUBIN J,STOEHR G,YU VL,MUDER RR,MATADOR A,KAMERER DB.

Efficacy of oral ciprofloxacin plus rifampin for treatment of malignant external otitis.

Arch. otolaryngol. 1989,115,1063-1069.

100- GEHANNO P.

Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis
Chemotherapy, 1994,35 -40.

101- MENDELSON MH;GURTMAN A;SZARO S.

Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with AIDS. Clin infect
dis1994, 18, 886-895.

102- HILF M, YU VL, SHARP J, ZURAVLEFF J J.

Antibiotic therapy for pseudomonas aeruginosa bacteremia : outcome correlations
in a prospective study of 200 patients. Am J Med, 1989, 87,540-546.

103- HERNANDEZ J, ALNIEYDA J, THOMAS DM, MAIN J, PATEL KS.

Malignant otitis externa in HIV and AIDS. J Laryngol otol, 1996,110,770-775.

104- RUBIN J,YU VL,STOOL S E .

Malignant external otitis in children J Pediatr, 1988, 113,965-970.

105- PACINI DL, TR_EVOROW T, RAO IVIK, BIRCK BG.

Malignant external otitis as the presentation of childhood acute lymphocytic leukemia.

Pediatr Infect Dis .1996, 15, 1132-1134.

106- HARLEY W; LUNTZ M, TILISCI-IEFF, BALKANY Y

Malignant external otitis due to *Aspergillus flavus* with fulminant dissemination to the lungs

Clin infect dis, 1995,20,1054.

107- GORDON G, GIDDINGS NA.

Invasive otitis externa due to *Aspergillus* species: case report and review

Clin Infect Dis 1994, 19,866-870.