



**HAL**  
open science

# Otomycose à aspergillus : étude rétrospective, expérimentation *in vitro* et proposition d'un protocole thérapeutique

Mathilde Savalle

► **To cite this version:**

Mathilde Savalle. Otomycose à aspergillus : étude rétrospective, expérimentation *in vitro* et proposition d'un protocole thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223769

**HAL Id: dumas-01223769**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223769>**

Submitted on 3 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2015

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAVALLE Mathilde

Née le 15/11/1986 à MONT SAINT AIGNAN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/10/2015

OTOMYCOSE A ASPERGILLUS :

Etude rétrospective, expérimentation in vitro et proposition  
d'un protocole thérapeutique

PRESIDENT DE JURY : Professeur Jean-Paul MARIE

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Emmanuel DE SEVIN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**

**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

**Professeur Benoit VEBER**

**Professeur Pascal JOLY**

**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b> médicale	HCN	Bio statistiques et informatique
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b> vasculaire	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b> communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b> gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b> Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice <b>DUPARC</b> traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation

Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b> métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> ) faciale	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b> reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> (détachement) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie

Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b> chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b> réadaptation	CRMPR	Médecine physique et de
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication



## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
--------------------------	-----------------------------

Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
-----------------------------------	----------------------

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

**ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie **MARTINET**

Immunologie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

Mr François **HALLOUARD**

Galénique

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Paul Marie,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, pour votre enseignement tout au long de ma formation, pour votre rigueur scientifique que je garderai en exemple. Votre bienveillance et votre soutien m'ont permis de suivre un cursus riche en expériences personnelles et professionnelles. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Emmanuel De Sevin

Pour avoir dirigé ce travail de thèse avec enthousiasme. Votre grande curiosité médicale m'a guidé avec précision dans mes recherches. Je vous remercie pour la pédagogie que vous user avec patience pour chacun des internes qui passent à Dieppe. C'est avec grand plaisir que je vais bientôt rejoindre la sympathique équipe dieppoise.

A Monsieur le Professeur Gilles Gargala

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, et surtout pour votre aide incontournable à son aboutissement. Travailler avec vous fut un réel plaisir, votre persévérance, votre disponibilité et votre gentillesse m'impressionnent. Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.



A Monsieur le Professeur Benoit Godey,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, pour vos bons conseils dans réalisation de ce travail et pour votre accueil chaleureux ces derniers mois dans votre service. L'apprentissage de nouvelles techniques chirurgicales à vos côtés est une chance et me sera d'une grande aide pour la suite de mon exercice. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le docteur Nicolas Bon Mardion,

Pour l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail, pour la qualité de tes conseils tout au long de mon internat, pour ta patience et ta disponibilité avec tes internes. Je te remercie chaleureusement.

Au Professeur Dehesdin, au docteur Choussy, au docteur De Barros, au docteur Bouchetemble, au docteur Marcolla et au docteur Amstutz, vous qui m'avez apporté votre expérience, votre savoir et votre confiance,

Au docteur Coudray, au docteur Lienhardt, au docteur Alexandre, au docteur Rérolle et au docteur Benouada pour avoir guidé mes premiers pas en ORL et avoir conforté mon choix pour cette belle spécialité,

Au docteur Winter, au docteur Wu, au docteur Quhen et au docteur Vassas pour ces bons moments partagés autour d'une PLT ou d'un carry poulet,

Au docteur Boland et au docteur Albouy-Martin de m'avoir d'emblée démasquée et d'en avoir informé toutes les personnes non concernées, merci surtout pour cette bonne ambiance de travail qu'il me tarde de retrouver,

Au docteur Lerosey, au docteur Moreau-Lenoir, au docteur Léopold, au docteur Nicolas, au docteur Brami pour la transmission sans compter de votre savoir médical et chirurgical, pour le staff du vendredi soir et tous les autres bons moments,

Au professeur Jegoux, au docteur Bedfert, au docteur Chenebeaux, au docteur Henry, au docteur Gocalec, au docteur Leble, et au docteur Cadre pour votre accueil au sein de l'équipe rennaise,

Au docteur Ibou Diallo de Guinguinéo, au docteur Hung de Hai Phong, au professeur Hunald et au docteur Ramarosandrata de Ambatoulampy pour nos échanges très enrichissants,

A mes chefs de cliniques Olivier Dunaud, Alexandre Paviot, Sophie Caluraud, Paul Gangloff, Anne Meyer, Nathalie Badoit,

A mes co-internes Laura, Hassiba, José, Elise, Marie, Fred, Majeed, Anaïs, Charlotte, Pierre, Vianney, Ivan, Emilie, Sophie, Lucie, Cécile, Valentine, Marie, Morgane, Fanny, Pauline, Delphine, Philippine, Charles,

A Adrien Marronnier, le plus grand et le plus fort, celui qui m'a donné goût à l'ORL.  
*Citation rédigée à la demande de l'intéressé pour faire valoir ce que de droit.*

Aux équipes soignantes du Havre, de Rouen, de Saint Pierre, de Dieppe, d'Evreux et de Rennes

A ma famille,

A mon père bien aimé, qui m'a initié à la chirurgie et que j'ai vu exercer avec passion jours, nuits et week-ends,

A ma mère bien aimée, dont j'admire l'altruisme et la générosité intarissables,

A mes sœurs adorées, toujours à l'écoute et attentives à mon bien être,

A mes très chers grands-parents, pour leur bienveillance et leur soutien à toute épreuve,

A mes cousines, Marie et Caroline, avec qui j'ai pu partager la médecine en plus de tout le reste,

A Michèle et Régis, toujours présents dans les moments importants,

A ma belle-famille, merci à Isabelle et Jacques de m'avoir généreusement accueillie cet hiver au Ménéillet,

A mes amis,

A mes fidèles amis d'enfance, Jordane, Thibault, Corentin, Julien, et tous les autres

A la bande d'affreux du Trot Marot, qui pendant 10 années ont planifié les répétitions au gré de mes révisions puis de mes gardes,

A Nadia, amie précieuse que j'ai eu la chance de rencontrer dès le début de cet internat,

A Mylène et Marie en souvenir de ce 20 juillet 2010 sur la plage de Do Son,

A mes amis rencontrés au cours de ce cursus Candice, Laura, Genda, Amélie, Laure, Xavier, Clémence, Bruno, Jérémie, Claire-Marie, Pierre, Caroline, Nathanaël, Stéphanie, Anne-Claire, John, Hélène, Gilles, Julien, Marie, Aurélie, Marine, Arnaud, Guillaume, Alexis,

A mes colocataires, qui ont enrichis à tour de rôle des petits bouts de ma vie estudiantine : Anaïs, Mathilde, Juliette, Emilie, Marie, Caroline, Thibault, Camille, Armand, Nadia, Anne-Claire, Olivier, Naïara, Audrey, Hermeland,

A Elise, Cédric, Camille,

A la bande à Titi,

Et enfin, merci à mon bien aimé Etienne, qui trouve toujours les mots justes pour me redonner confiance en moi. Je te passe le flambeau, tu peux compter sur mon soutien et mes conseils d'ancien combattant.

## Table des matières

Table des figures .....	23
Introduction .....	26
Rappels physiopathologiques .....	28
I.A L'oreille : .....	28
1) Rappels anatomiques : .....	28
2) L'oreille externe et sa flore commensale(4)(5) : .....	32
I.B <i>Aspergillus</i> sp: .....	35
1) Epidémiologie : .....	35
2) Physiopathologie : .....	37
3) Diagnostic mycologique de l'aspergillose .....	39
I.C Les Otomycoses (21) : .....	45
1) Otomycose asymptomatique .....	46
2) Otomycose aigue .....	48
3) Otomycose chronique .....	49
4) Otomycose invasive .....	49
5) Cas particuliers .....	50
I.D Les antifongiques : .....	53

1) POLYENES .....	53
2) AZOLES .....	55
3) AUTRES.....	59
Matériel et méthode :.....	61
II. A Analyse clinique rétrospective :.....	61
II. B Expérimentation in vitro :.....	61
1) Première expérimentation in vitro:.....	62
2) Deuxième expérimentation in vitro:.....	63
Résultats.....	65
III. A Résultats de notre étude rétrospective :.....	65
1) Population, symptômes, prélèvements :.....	65
2) Tableaux cliniques.....	68
3) Traitements.....	72
III. B Résultats de l'analyse in vitro: .....	76
1) Résultats de la première expérimentation in vitro.....	76
2) Résultats de la deuxième expérimentation in vitro :.....	78
3) Résultats de la troisième expérimentation in vitro : .....	79
Discussion :.....	82
IV.A Population : .....	82

IV.B Intérêt du prélèvement mycologique : .....	84
IV.C Prise en charge des otomycoses sur oreilles simples :.....	85
1) L'Auricularum® .....	87
2) Alternatives : .....	89
IV. D Prise en charge des otomycoses sur oreilles pathologiques .....	96
1) Les perforations tympaniques .....	96
2) Les cavités d'évidements .....	99
3) Les expositions osseuses du CAE .....	99
4) Otomycose invasive .....	100
CONCLUSION : PROPOSITION D'UN PROTOCOLE THERAPEUTIQUE .....	103
Listes des abréviations .....	107
Bibliographie .....	108
ANNEXE 1 : Cas cliniques .....	112
ANNEXE 2: Première expérience in vitro .....	128
ANNEXE 3 : Deuxième expérimentation in vitro .....	131
ANNEXE 4 : Troisième expérimentation in vitro .....	134

## Table des figures

Figure 1 : Vue latérale de l'os temporal droit.....	29
Figure 2 La membrane tympanique.....	30
Figure 3 : Vue globale de l'oreille en coupe frontale.....	31
Figure 4 : Coupe axiale passant par le conduit auditif externe .....	33
Figure 9 : Cycle de <i>Aspergillus nidulans</i> .....	36
Figure 10 : Têtes aspergillaires visualisées à l'examen direct .....	40
Figure 11 : Schéma de l'aspergillus.....	40
Figure 12 : Culture d' <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	41
Figure 13 : Antifongogramme selon Etest® .....	43
Figure 5 : Exemples de tympanoscopies sous microscope.....	46
Figure 6 : TSM d'otomycoses à champignons filamenteux .....	47
Figure 7 : TSM d'otomycoses à <i>Aspergillus niger</i> .....	47
Figure 8 : TSM d'otomycose sur perforation tympanique.....	50
Figure 17 : Prises en charges et évolutions des otomycoses aiguës .....	68
Figure 18 : Prises en charge et évolution des otomycoses chroniques.....	69
Figure 26 : Dosage de la CMI sur les souches d' <i>Aspergillus niger</i> .....	76
Figure 27 : Calcul de la CMI de l'AmB par Etest® .....	77
Figure 29 : Sensibilité <i>in vitro</i> d' <i>Aspergillus niger</i> à la nystatine 16,7mg/ml.....	78



Figure 30 : Efficacité d'une aspiration minutieuse sous microscope .....	79
Figure 31 : Traitement <i>in vitro</i> d' <i>Aspergillus niger</i> par Auricularum® .....	80
Figure 32 : Traitement <i>in vitro</i> d' <i>Aspergillus niger</i> par Auricularum® et Fazol® .....	81
Figure 33 : TDM, coupe axiale du rocher gauche .....	115
Figure 34 : TDM du rocher gauche réalisé à 6 mois post-opératoire.....	122
Figure 35 : IRM des rochers réalisé à 8 mois post-opératoire.....	123
Figure 36 : Audiométrie réalisée 8 mois en post-opératoire .....	124
Figure 37 : Audiométrie réalisée à 9 mois post-opératoire.....	125
Figure 38: Scintigraphie aux polynucléaires marqués du rocher gauche.....	126
Figure 39 : Comparaison des coupes axiales du rocher gauche .....	127

## Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques anamnestiques de nos 47 patients.....	65
Tableau 2 : Répartition des différentes situations cliniques.....	66
Tableau 3 : Antifongigrammes.....	67
Tableau 4 : Séquences thérapeutiques des 21 otomycoses chroniques.....	70
Tableau 5 : Description et prise en charge des perforations tympaniques.....	71
Tableau 6 : Expositions osseuses du CAE.....	72
Tableau 7 : Efficacité des traitements locaux.....	73
Tableau 8 : Efficacité des traitements locaux sur les otomycoses simples.....	73
Tableau 9 : Motifs et efficacité des traitements par voie générale.....	74
Tableau 10 : Efficacité des traitements par voie générale.....	75
Tableau 11 : CMI des isolats cliniques pour la nystatine et l'amphotéricine B.....	77

## Introduction

L'otomycose est une pathologie fréquente en ORL. Elle est le plus souvent bénigne, mais la symptomatologie occasionnée, la résistance fréquente aux traitements, et les récurrences multiples en font une source de frustration pour le patient et pour le praticien. Les consultations sont nombreuses, le suivi est long et l'évolution vers une otomycose invasive, bien que rare, est possible et grave.

En France, un seul antifongique est conditionné et a l'autorisation de mise sur le marché pour une administration intra-auriculaire. Il s'agit de l'Auricularum® commercialisé par les laboratoires Grimberg contenant, entre autre, de la nystatine. D'autres antifongiques sont disponibles sur le marché, mais leur forme galénique n'est pas conçue pour l'oreille et leur ototoxicité n'est pas bien connue. En l'absence de recommandations de bonnes pratiques sur ce sujet, nous utilisons en France *larga manu* l'Auricularum®.

Notre équipe a constaté à plusieurs reprises le développement d'aspergillose du conduit auditif externe (CAE) malgré un traitement par Auricularum® bien conduit. Un cas d'aspergillose invasive du rocher, responsable d'une cophose et d'une aréflexie vestibulaire séquellaires, a marqué nos esprits. Nous nous sommes alors posé plusieurs questions :

- Le traitement par Auricularum® ne sélectionne-t-il pas des *Aspergillus* résistants à la nystatine ?
- La nystatine est-elle le meilleur antifongique de première intention à administrer dans les otomycoses non documentées ?
- L'antifongogramme peut-il nous apporter une aide en pratique courante ?
- Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?

Nous allons tenter de répondre à ces questions par une analyse rétrospective de dossiers de patients suivis dans nos services d'ORL pour une otomycose à *Aspergillus*. Cette analyse sera complétée par une étude in vitro testant la nystatine et l'Auricularum® vis à vis des *Aspergillus* prélevées chez ces mêmes patients. Et enfin une analyse de la littérature nous éclairera sur les autres modalités thérapeutiques. L'objectif final est de proposer un arbre décisionnel et une conduite à tenir thérapeutique.

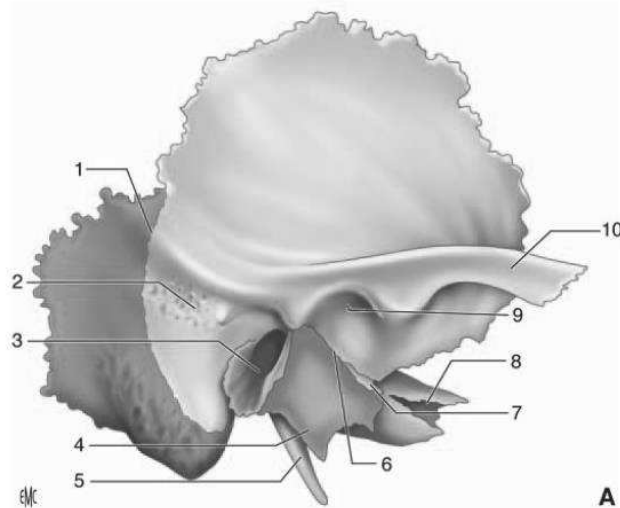
## Rappels physiopathologiques

### I.A L'oreille :

#### 1) *Rappels anatomiques :*

##### L'os temporal

L'oreille est développée dans une charpente osseuse : l'os temporal, pièce importante du squelette crânien, constituant de la voûte et de la base du crâne. Il est décrit en trois parties : une partie pétreuse ou rocher, une partie squameuse ou écaille et une partie tympanique anciennement dénommée tympanal. La partie pétreuse est une pyramide dont le grand axe est oblique en avant et en dedans, ses deux faces supérieures sont en contact avec l'endocrâne. Le processus mastoïde est un volumineux bloc d'os situé en arrière du méat acoustique externe. Sur la face latérale de l'écaille temporale s'étant vers l'avant le processus zygomatique.



**Figure 1** : Vue latérale de l'os temporal droit

Partie squameuse en beige, partie pétreuse en rouge foncée, et partie tympanique en rouge clair ; 1. Fissure pétrosquameuse ; 2. Epine supraméatique ; 3. Méat acoustique externe ; 4. Crête vaginale. 5. Processus styloïde ; 6. Fissure pétro-tympano-squameuse ; 7. Prolongement inférieur du tegmen tympani ; 8. Canal carotidien ; 9. Fosse mandibulaire ; 10. Processus zygomatique  
*Source : Anatomie de l'oreille moyenne, EMC, Thommassin (1)*

L'oreille est composée de trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne.

### L'oreille externe

Cet organe participe à la localisation, la transmission et l'amplification de l'onde sonore. L'auricule a une forme complexe définie par un cartilage unique, qui oriente le son vers le méat acoustique externe. Celui-ci est un canal de vingt-cinq millimètres de long allant de la conque en dehors, à la membrane tympanique en dedans.

La membrane du tympan regarde en bas en dehors en en avant, en forme de cône très évasé vers le dehors. Elle est constituée de deux structures différentes. La pars tensa est au-dessous du processus latéral du malleus, formée de trois couches : une couche cutanée latérale en continuité avec la peau du conduit, une couche intermédiaire fibreuse et une couche interne muqueuse en continuité avec celle de la caisse du tympan. La pars flacida est située au-dessus

du processus latéral du malleus, sa souplesse est due à l'absence de couche intermédiaire fibreuse.

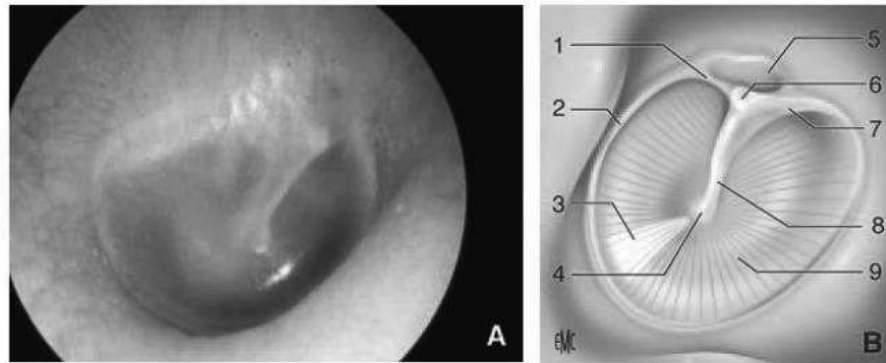


Figure 2 La membrane tympanique

A. Vue endoscopique de la membrane tympanique droite, B. dessin du tympan gauche

1. ligament tympanomalléolaire antérieur ; 2. annulus ; 3. cône lumineux ; 4. Omblig ; 5. membrane de Schrapnell ; 6. apopyse latérale du marteau ; 7. ligament tympanmalléolaire postérieur ; 8. manche du marteau ; 9. pars tensa

Source : *Examen clinique de l'oreille, EMC, Thomassin (2)*

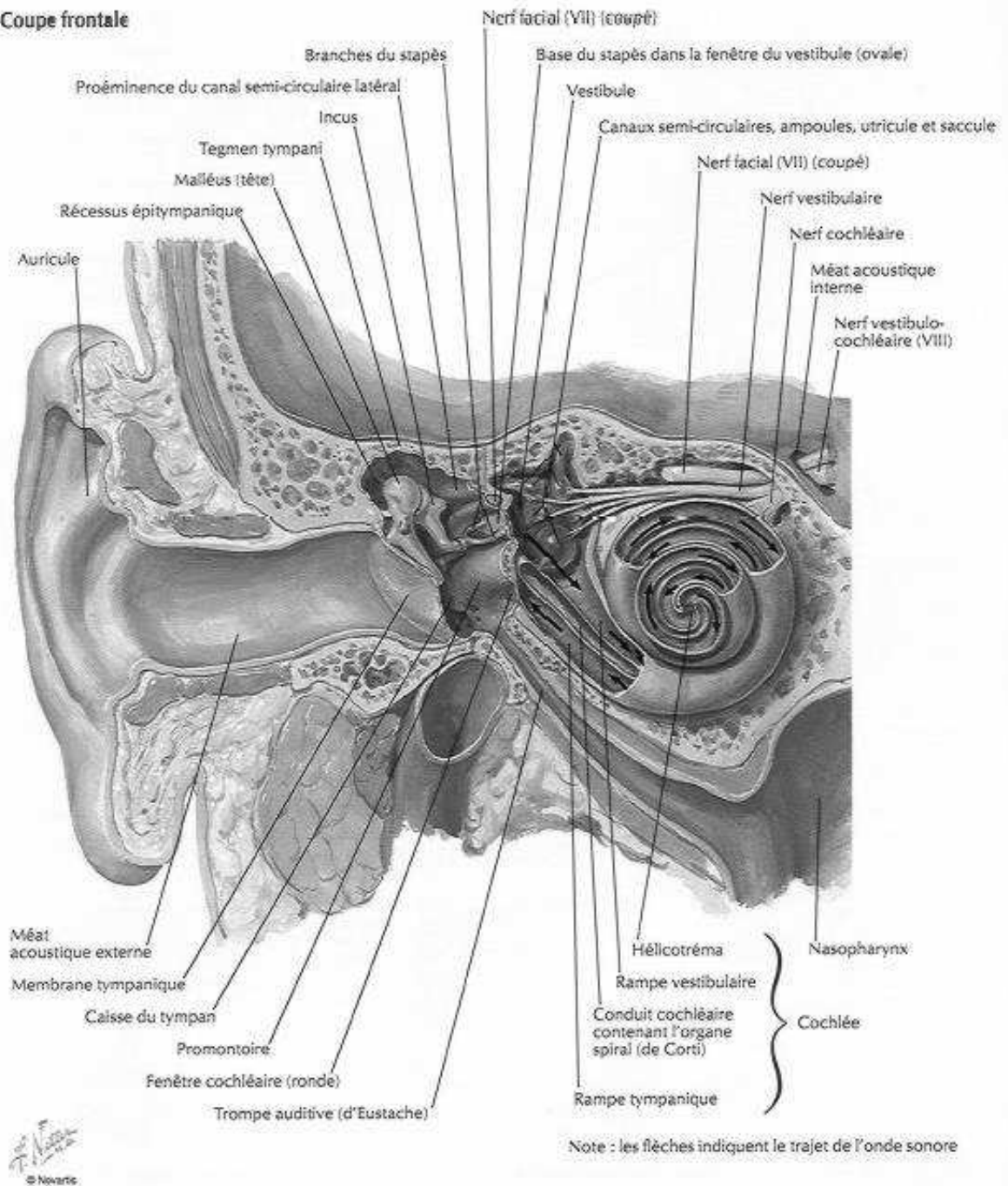
## L'oreille moyenne

L'oreille moyenne est constituée d'arrière en avant par les annexes mastoïdiennes, la caisse du tympan contenant les osselets et la trompe auditive qui rejoint le rhinopharynx en avant et en dedans.

La caisse du tympan est une cavité parallélépipédique composée de 5 faces osseuses et d'une face membraneuse : le tympan. Elle est recouverte d'un épithélium de type respiratoire. A l'intérieur de la cavité se situe la chaîne ossiculaire constituée de trois osselets s'articulant du tympan à la cochlée: le malleus, l'incus et le stapes. Le rôle majeur de l'oreille moyenne est de transmettre et d'amplifier les vibrations acoustiques du tympan vers l'oreille interne par l'effet columellaire de la chaîne ossiculaire.

L'oreille moyenne, dans son armature osseuse, est proche des méninges et du cerveau en haut, du golfe de la veine jugulaire en bas, du nerf facial en dehors, et de l'oreille interne en dedans.

### Coupe frontale



**Figure 3** : Vue globale de l'oreille en coupe frontale  
 Source : *Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou*, F. Netter, p. 475 (3)



## L'oreille interne

L'oreille interne comprend une cavité rigide, le labyrinthe osseux, dans laquelle flotte un organe souple et creux de forme semblable : le labyrinthe membraneux. Elle contient deux liquides, l'endolymphe et la périlymphe. L'endolymphe occupe la cavité interne du labyrinthe membraneux tandis que la périlymphe occupe l'espace entre les labyrinthes osseux et membraneux. Deux membranes s'interposent entre l'oreille interne et l'oreille moyenne : la fenêtre ovale, au contact de l'étrier et la fenêtre ronde. L'oreille interne comporte un labyrinthe osseux protégeant un labyrinthe membraneux.

La cochlée, organe de l'audition, constitue la partie antérieure du labyrinthe osseux. En forme de colimaçon, elle s'enroule autour d'un axe central, le modiolus, qui véhicule les fibres du nerf cochléaire. Le vestibule, organe de l'équilibre, constitue la partie moyenne du labyrinthe osseux, contenant le saccule et l'utricule. Les canaux semi-circulaires constituent la partie postérieure du labyrinthe osseux. Ils sont au nombre de trois : antérieur, latéral et postérieur.

## *2) L'oreille externe et sa flore commensale(4)(5) :*

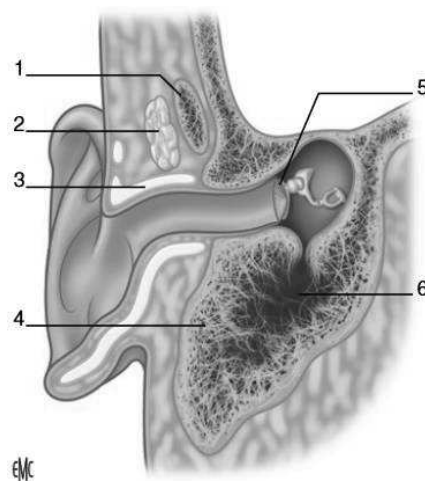
Le conduit auditif externe (CAE) est un tube creux en forme de « S » italique, mesurant environ 8 à 10mm de diamètre et 25mm de long. Il est formé de deux parties :

Le tiers externe fibrocartilagineux s'ouvre latéralement par le méat auditif externe. Son revêtement cutané ressemble à celui du reste du corps et est constitué de dehors en dedans de l'épiderme, d'une membrane basale, du derme et de ses annexes (les follicules pilosébacés et les glandes cérumineuses) et d'un hypoderme presque inexistant laissant reposer le derme sur le périchondre.

Les deux tiers internes osseux sont fermés médialement par la membrane tympanique. Le revêtement est constitué d'un épiderme aux capacités migratoires importantes, et d'un derme atrophique dénué d'annexe, reposant directement sur la corticale osseuse.

Le revêtement du CAE réalise un cul-de-sac morphologique et immunologique qui se différencie de la périphérie vers la profondeur. Ainsi le fond du conduit possède un système immunitaire rudimentaire et déficient. De ce fait, à ce niveau, la réaction inflammatoire revêt un type particulier, isolé voire auto-entretenue. (6)(7)

Autrement, la peau du conduit auditif externe ressemble à celle du reste du corps. La barrière épidermique est assurée principalement par le stratum cornéum composé de cornéocytes enserrés dans une matrice complexe de lipides organisés. Il s'agit d'une couche lipophile contrairement au derme et à l'hypoderme qui sont hydrophiles. Elle est renouvelée toutes les 3 semaines pour maintenir sa cohésion et son intégrité. (8)



**Figure 4** : Coupe axiale passant par le conduit auditif externe  
1. mandibule ; 2. parotide ; 3. conduit fibrocartilagineux ; 4. mastoïde ; 5. tympanal ; 6. Antre  
Source : *Pathologie acquise de l'oreille externe, EMC, Vincent (4)*

Les germes présents dans l'oreille sont nombreux et peuvent être commensaux ou pathogènes. La flore commensale est indispensable, mais lorsqu'elle est déséquilibrée, chaque microorganisme peut devenir pathogène. En ce qui concerne les champignons, la destruction

élective de la flore bactérienne par un traitement antibiotique à large spectre entraîne une augmentation anormale du nombre de champignons, ce qui peut leur confère un caractère invasif et pathogène.(9)

On peut diviser la flore commensale en 3 groupes :

- Les germes constamment présents : les Staphylocoques à coagulase négative (*Staphylococcus auricularis* et *Staphylococcus capitis*), les Diphtéroïdes aérobies (*Corynebacterium* et *Brevibacterium*)

- Les germes inconstamment présents : *Staphylococcus aureus*, champignons des genres *Aspergillus* et *Penicillium*, levures des genres *Pityrosporum* et *Malassezia*

- Les germes rares : *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, levures du genre *Candida*.

Stroman (10) a analysé les écouvillons des CAE sains de 164 patients et a retrouvé 23% de *Staphylococcus auricularis*, 14% de *Staphylococcus epidermidis*, 12% de *Corynebacterium auris*. Seulement 4 patients étaient porteurs de *Pseudomonas aeruginosa*, 4 de *Candida parapsilosis* et 19 de champignons du genre *Penicillium*.

La protection du CAE est assurée par le tragus, sa structure anatomique étroite et coudée, son revêtement pilosébacé et cérumineux, ses capacités autonettoyantes et l'équilibre de sa flore commensale. Le cérumen joue effectivement un rôle protecteur important par son PH acide bactéricide et sa texture cireuse piégeant les corps étrangers. D'autre part il contient des immunoglobulines et du lysozyme. In vitro, il inhibe entre autre la croissance des souches de *Staphylococcus aureus*, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Candida albicans* (11)

## I.B *Aspergillus* sp:

### 1) *Epidémiologie* :

Les champignons du genre *Aspergillus* sont des champignons filamenteux dont les hyphes (filaments) sont septés (cloisonnés). Parmi les 300 espèces qui composent ce genre, *Aspergillus fumigatus* est responsable de 80 à 90% des aspergilloses humaines(12). Sont ensuite fréquemment rencontrés *Aspergillus flavus* responsable de sinusite dans les zones chaudes du globe, *Aspergillus niger* fréquemment retrouvé dans les otomycoses, *Aspergillus nidulans* et *Aspergillus versicolor*.

Très cosmopolite, il est fréquemment rencontré dans l'air (2 à 8% des spores isolées dans l'air), le sol, les caves humides, sur les céréales, les légumes, les fruits moisissés et les matières organiques en décomposition. La concentration de l'air en conidies aspergillaires augmente nettement lors des travaux (rénovation, démolition), elle passe de moins de 20 à 100 unités formant colonie par mm<sup>3</sup>. Une augmentation de cette concentration est également constatée l'été et lorsque le taux d'humidité augmente. Les professionnels les plus exposés sont les cultivateurs, grainetiers, meuniers, palefreniers, champignonnistes, mineurs. Légères, les spores sont véhiculées par le vent sur de grandes distances. De petites tailles (2,4 à 3 micromètres de diamètre), elles s'insèrent et s'accumulent dans les moindres interstices des habitations. Résistantes, elles conservent leur pouvoir germinatif de nombreuses années. (13)

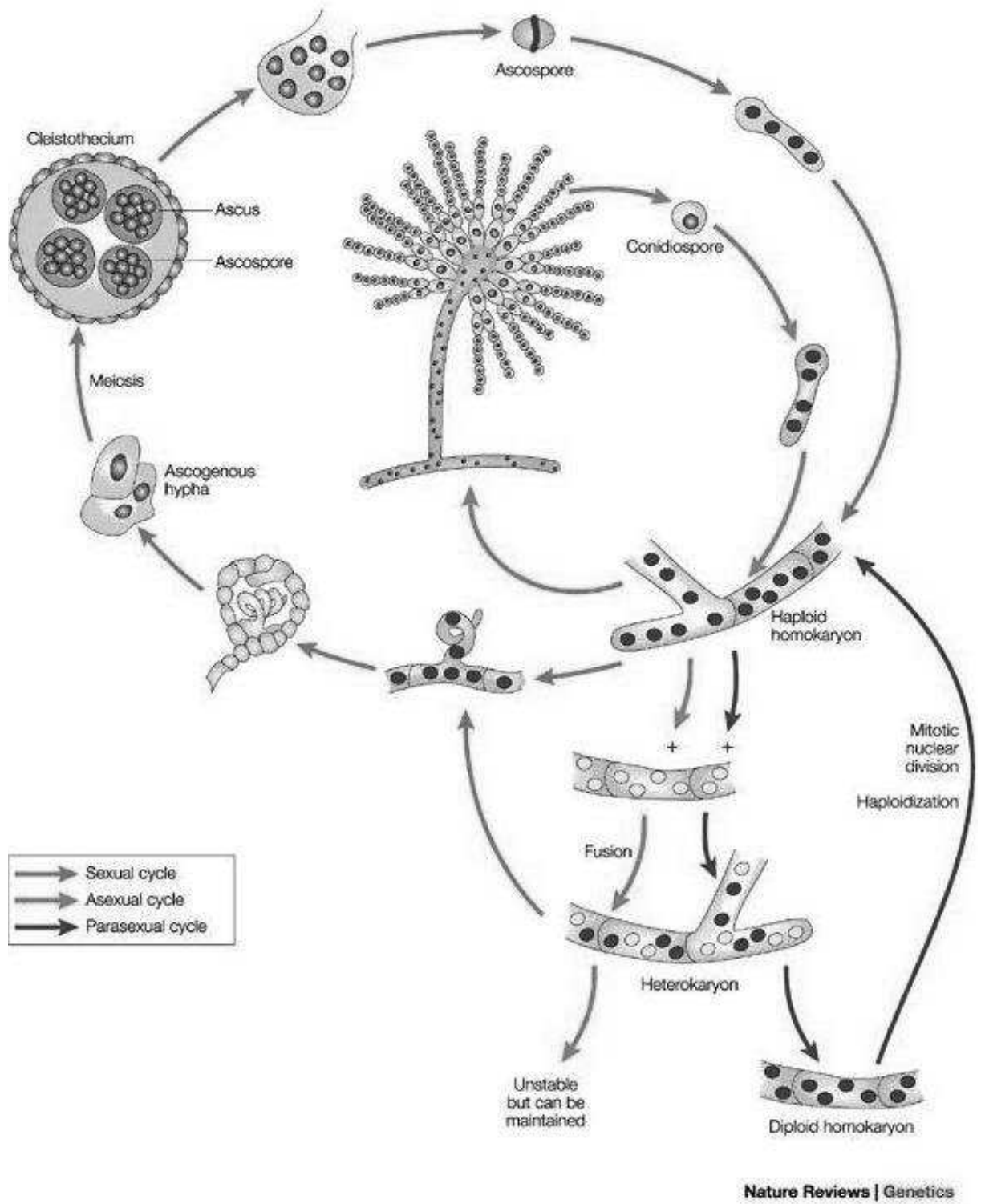


Figure 5 : Cycle de *Aspergillus nidulans*  
 Source : *The art and design of genetic screens: filamentous fungi*, Casselton (13)

## 2) Physiopathologie :

La voie principale de pénétration chez l'homme est aérienne. Les affections aspergillaires restent rares même si l'inhalation de spores est régulière. Ceci est valable s'il y a moins de 20 spores par mm<sup>3</sup> d'air.

Moins fréquemment survient la contamination directe par dépôt de spores sur des plaies, brûlures ou sites opératoires, responsable d'infection locale à risque de dissémination.

Les mécanismes participants à la défense de l'hôte sont nombreux et complexes :

- La peau est un obstacle efficace par sa sécheresse, son renouvellement constant et son intégrité.
- Les muqueuses ont un rôle protecteur grâce au mucus qui la tapisse, à la barrière épithéliale, à la clairance mucociliaire, à la sécrétion de substances fongicides comme le lysozyme. La flore microbienne commensale joue un rôle de compétiteur nutritionnel et de production de substances fongicides.
- L'immunité innée est stimulée dès lors que les éléments fongiques franchissent la lame basale : phagocytose, lyse, sécrétion de molécules cytotoxiques et de médiateurs de l'inflammation par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages.
- Et enfin l'immunité spécifique entre en jeu avec un rôle prépondérant de l'immunité cellulaire par rapport à l'immunité humorale, notamment médiée par les lymphocytes T CD4+.

L'*Aspergillus* possède des facteurs de virulence responsables de son pouvoir pathogène:

- la thermotolérance : jusqu'à 55°C pour *A. fumigatus*, ce qui lui permet le développement chez l'hôte à 37°C.
- la petite taille des spores : 2 à 4 micromètres de diamètre, donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

- la capacité d'adhérence des conidies a la membrane basale de l'épithélium.
- le tropisme vasculaire responsable d'infarcissement et de nécrose des tissus
- la production de mycotoxines impliquées dans les réactions allergiques (protéase, ARNase, catalase).

Mais l'*Aspergillus* ne provoque des lésions que s'il rencontre des conditions favorables à son implantation :

- Facteurs locaux : perte d'intégrité des épithéliums cutanéomuqueux, cavités naturelles ou néoformées
- Facteurs généraux : immunodépression (essentiellement la neutropénie), traitements immunosuppresseurs, corticoïdes ou antibiotiques

### *3) Diagnostic mycologique de l'aspergillose*

#### Prélèvements :

Idéalement, les produits biologiques (expectorations, ponctions, écouvillons) sont recueillis en condition d'asepsie, dans des récipients stériles, à l'abri d'une aérocontamination, sans fixateur mais avec quelques gouttes de sérum physiologique pour prévenir l'assèchement, conservés à 4°C en attendant l'acheminement rapide au laboratoire.

La demande d'analyse doit informer clairement des renseignements cliniques.

#### Examen direct :

Macroscopiquement, seule la truffe aspergillaire brune ou grise est caractéristique.

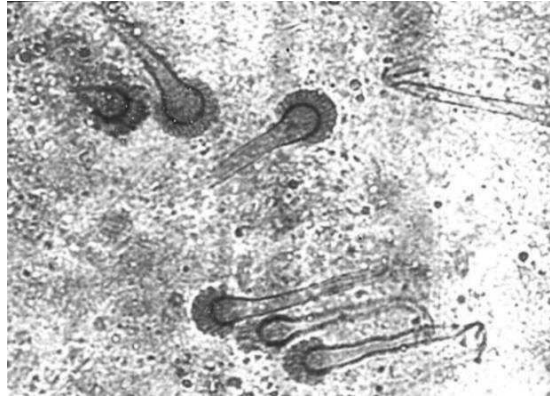
L'examen microscopique du produit biologique est réalisé entre lame et lamelle. Une partie du prélèvement est centrifugée ou broyée, parfois de la potasse 30% est additionnée pour éclaircir la préparation. Une contre coloration par un fluorochrome, le calcofluor, rend fluorescente la chitine du champignon et révèle ainsi les filaments au sein du prélèvement.

Tous les hyalohyphomycètes peuvent avoir la même morphologie que les filaments aspergillaires.

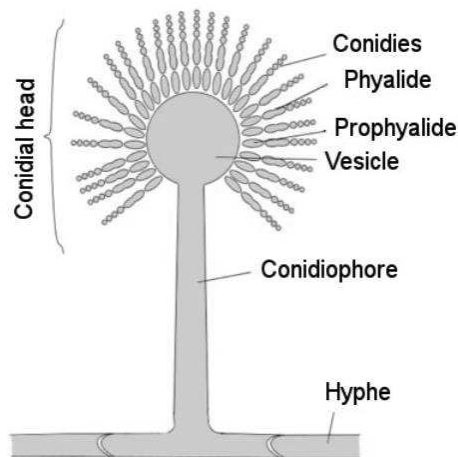
L'examen positif, montre des filaments hyalins, cloisonnés, parfois ramifiés à angles aigus (45°), sinueux, à diamètre constant et à parois bien délimitées. Dans les aspergillomes, ces filaments sont en amas et de diamètres irréguliers. Parfois des têtes aspergillaires sont mises en évidence ainsi que les spores.

La présence de têtes aspergillaires et de filaments mycéliens à l'examen direct est pathologique et a plus de valeur prédictive positive que la culture positive.





**Figure 6** : Têtes aspergillaires visualisées à l'examen direct  
 Source : *Les mycoses en ORL, SFORL 2003, JM. Klossek (9)*



**Figure 7** : Schéma de l'aspergillus  
 Source : *www.dynamic.fr, dynamics and mycology (14)*

## Culture

Plusieurs milieux de cultures gélosés, conditionnés en tubes, sont abondamment ensemencés. La culture est réalisée en routine sur milieu de Sabouraud sans cyclohexidine, conservées entre 25 et 37°C pendant 7 jours. En seconde intention sont utilisés les milieux de Czapek ou au malt qui sont les milieux de référence pour parfaitement décrire les caractères des colonies des différentes espèces incriminées.

**Aspect macroscopique** : En 48h les colonies filamenteuses se développent. Elles sont plates, veloutées et blanche initialement, leur pigmentation apparaît en 72h.

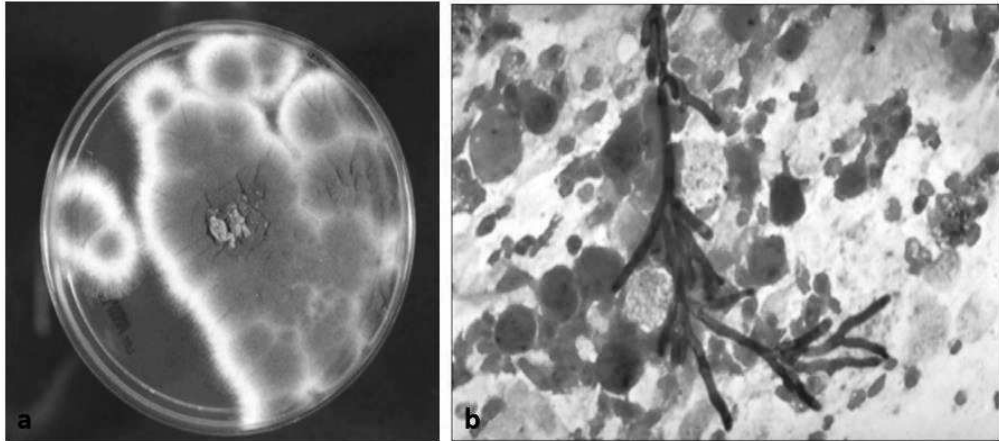


Figure 8 : Culture d'*Aspergillus fumigatus*

a. aspect macroscopique d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu de Sabouraud, b. filaments mycéliens septés de types aspergillaires après imprégnation argentique selon Gomori-Grocott (grossissement x1000)

Source : *Biologie et diagnostic des infections à Aspergillus*, EMC, JP. Gangneux (15)

Aspect microscopique : Le genre *Aspergillus* est défini actuellement à l'aide de caractères essentiels : l'existence d'un stipe (ou conidiophore) de longueur variable ayant une cellule basale (ou cellule de pied) et qui est terminé par une vésicule (ou tête aspergillaire) portant directement ou indirectement des phalides apparaissant simultanément et produisant des conidies unicellulaires.

La fructification est le plus souvent asexuée mais quelques espèces produisent des cléistothèces, contenant des asques avec huit ascospores, caractéristique de la forme sexuée.

Malgré les précautions prises lors du broyage du mycétome sinusien, l'isolement et l'identification du champignon ne sont obtenus que dans 30 à 50% des sinusites aspergillaires. Celui-ci étant souvent mort, les cultures restent négatives(9).

L'identification de l'espèce repose sur l'ensemble des critères microscopiques et macroscopiques : aspect des cultures, couleur, pigmentation des colonies, morphologie et modes de production des spores...

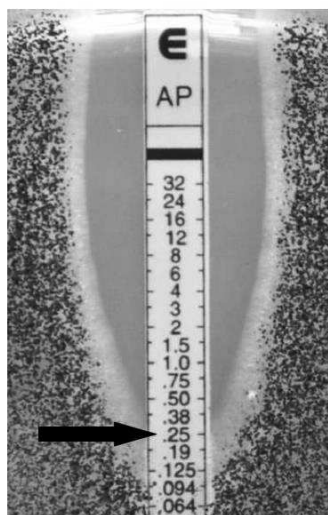
Les hémocultures sont exceptionnellement positives dans les formes disséminées.

### Antifongigramme :

Il est réalisé en 2<sup>ème</sup> intention, en cas d'échec du traitement. Il est maintenant standardisé pour faciliter la réalisation en pratique courante au laboratoire.

La sensibilité d'un champignon vis-à-vis d'un antifongique est estimée par la CMI : concentration minimale inhibitrice, mesurée en microgrammes par millilitres ( $\mu\text{g/ml}$ ). Une valeur de CMI représente la concentration minimale inhibitrice d'un antifongique qui dans des conditions expérimentales bien définies, inhibe la croissance d'un champignon (levure ou filamenteux). Elle ne peut pas être considérée comme une valeur absolue prédictive du succès ou de l'échec d'un traitement antifongique puisque sa mesure *in vitro* est tributaire de la température, du PH et des critères utilisés pour interpréter le résultat(16).

Exemple du E-test® (AB biodisk, Suède) : Etest se compose d'une mince bandelette de plastique inerte et non poreuse. Un côté de ce support présente une échelle de lecture de CMI en  $\mu\text{g/ml}$ . Un gradient exponentiel couvrant une plage de concentrations continue de 0,002 à 32  $\mu\text{g/ml}$  d'antifongique est immobilisé sur l'autre face du support. La CMI d'une souche donnée est déterminée par le point d'intersection de l'ellipse d'inhibition avec la bandelette imprégnée. La méthode est standardisée et des souches de contrôle de qualité sont définies.



**Figure 9 :** Antifongigramme selon Etest®  
*Aspergillus niger* inhibé par une bandelette imbibée d'amphotéricine B la flèche indique le CMI à 0,25µg/ml  
 Source : Laboratoires Biomérieux

### Anatomopathologie :

L'examen est réalisé sur des biopsies ou produit de curetage. Les colorations à l'HES (hémalun éosine safran) et au PAS (periodic acide schiff) ou par imprégnation argentique selon Gomori-Grocott permettent de visualiser les filaments mycéliens septés et parfois même les têtes aspergillaires. L'aspergillose superficielle se différencie de l'aspergillose profonde en fonction de l'envahissement du tissu prélevé.

L'interprétation des résultats mycologiques repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques: symptômes, prélèvement superficiel ou profond, cellularité du prélèvement, résultat de l'examen direct, délai d'apparition en culture, prélèvements uniques ou répétés. On pourra ainsi différencier une infection à *Aspergillus* d'une contamination secondaire du prélèvement.

Ainsi, un mycélium visualisé à l'examen direct associé à une culture positive en 72h ou moins confirme le diagnostic d'aspergillose. Un Examen direct négatif pourra être expliqué par une faible cellularité du prélèvement. Par contre un résultat positif plus de 72h après le mise en

culture mérite une confirmation diagnostique par un 2<sup>ème</sup> prélèvement devant la suspicion de contamination(17).

Si la présomption clinique est forte chez un immunodéprimé, il ne faudra pas attendre le 2<sup>ème</sup> prélèvement pour débiter le traitement antifongique.

## I.C Les Otomycoses (21) :

L'otite externe aigue (OEA) est une infection de la peau du conduit auditif externe. C'est une affection fréquente favorisée par la macération du CAE, le plus souvent aigüe et sensible à un traitement antibiotique local, elle peut se chroniciser ou devenir invasive en cas de résistance au traitement.

L'otomycose représente 5 à 10% des otites externes. Elle peut être isolée ou associée à une otite externe polymicrobienne. Elle doit être suspectée lorsque l'OEA résiste au traitement classique.

On peut distinguer les facteurs de risque favorisant les OEA, des facteurs déclenchants :

- Facteurs favorisant : climat chaud et humide, baignades, macération, prothèses auditives, CAE étroit, absence de cérumen, modification de la flore commensale (antibiotiques locaux), dermatose du CAE.

- Facteurs déclenchants : traumatisme local, chirurgie, contamination bactérienne.

L'association d'un facteur favorisant et d'un facteur déclenchant entraîne une pathologie inflammatoire dermoépidermique aigue.

Certains facteurs favorisent spécifiquement les otomycoses : les antibiotiques et les corticoïdes locaux, les dermatoses du CAE et la chirurgie otologique.

Les agents pathogènes appartiennent presque exclusivement aux genres *Candida* et *Aspergillus*. Les dermatophytes sont rarement pathogènes dans le CAE.

Le germe s'implante au niveau de la couche cornée. S'en suit une phase de repos pendant quelques jours à quelques semaines. Ensuite il prolifère dans les couches superficielles de

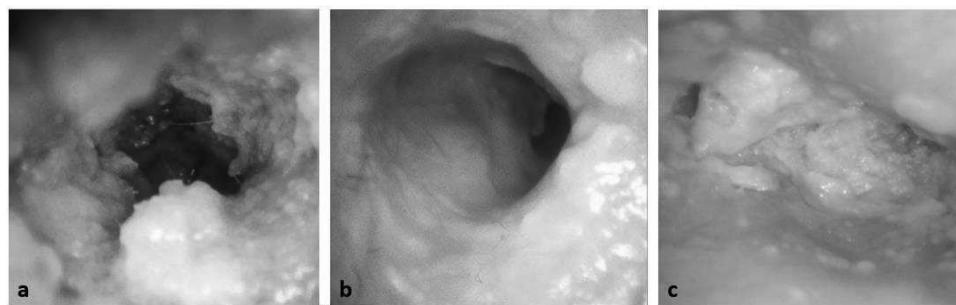
l'épiderme, d'autant plus que le milieu est saturé en humidité, pauvre en oxygène, riche en CO<sub>2</sub>, et à des températures allant de 30 à 40°C. L'exfoliation de l'épiderme et la prolifération mycélienne vont former une masse membraneuse suppurée.

Les manifestations cliniques peuvent être différenciées selon les descriptions suivantes.

### 1) *Otomycose asymptomatique*

Elle est découverte lors des examens systématiques puisque le patient ne se plaint de rien. L'examen du tympan sous microscope (TSM) retrouve des spores greffés sur des débris de cérumen. Elle s'observe volontiers dans les cavités d'évidements lorsque celle-ci est insuffisamment aérée. Après détersion sous microscope, la peau du CAE et du tympan est intacte.

Il peut s'agir de dépôts blanchâtres, adhérents, « levuriformes », ou encore « squameux », souvent comparé à du « papier buvard humide ». Là, le diagnostic clinique est délicat. La ressemblance entre des débris squameux, du *Candida* sp ou de l'*Aspergillus* sp est trompeuse.



**Figure 10** : Exemples de tympanoscopies sous microscope

a. CAE après aspiration d'un bouchon épidermique, b. otomycose à *Candida albicans*, c. otomycose à *Aspergillus*

Source : *Atlas pratique oreille et bouche, 2000, F. Legent, J. Billet, O. Malard (22)*

Par contre, l'enchevêtrement de filaments mycéliens donnant un aspect « cotonneux », « neigeux » évoque une otomycose à champignons filamenteux donc par argument de fréquence *Aspergillus ps.*

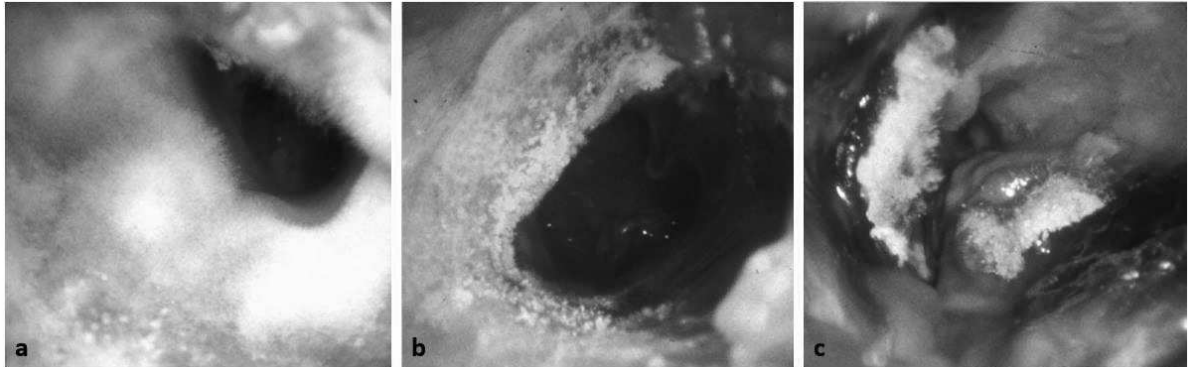


Figure 11 : TSM d'otomycoses à champignons filamenteux

a, b et c: Aspergillose du conduit auditif externe

Source: *Atlas pratique oreille et bouche*, 2000, F. Legent, J. Billet, O. Malard (22)

La présence de têtes aspergillaires signe le genre *Aspergillus*. La couleur noirâtre, « charbonneuses » se voit dans les otomycoses à *Aspergillus niger*.

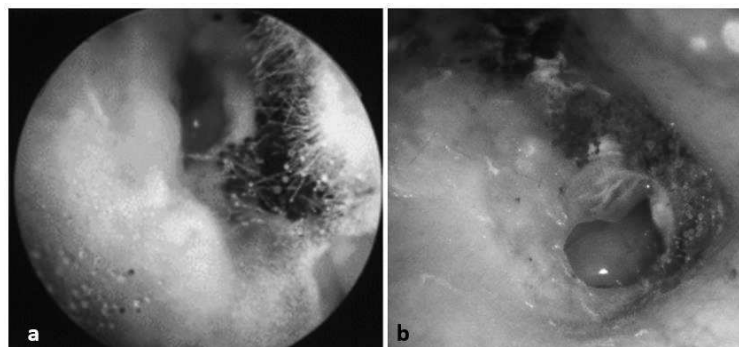


Figure 12 : TSM d'otomycoses à *Aspergillus niger*

Source: a. *Université Médicale Virtuelle Francophone*, item 147 page 11, figure 5, *Société Française d'ORL*, b. *Atlas pratique oreille et bouche*, 2000, F. Legent, J. Billet, O. Malard (22)



## 2) *Otomycose aigue*

Le diagnostic est clinique.

Elle commence par un stade pré-inflammatoire correspondant à une colonisation de la couche cornée de l'épiderme suite à une rupture de l'interface liposébacée protectrice. Le seul symptôme est le prurit. L'otoscopie retrouve des dépôts de microcètes sur une peau inflammatoire.

S'ensuit le stade inflammatoire avec une atteinte du derme favorisé par les microtraumatismes secondaires au prurit. Le patient se plaint alors d'otalgie et d'une sensation d'oreille bouchée. Après aspiration de la masse floconneuse humide blanche à noire comblant le CAE, l'otoscopie met en évidence un œdème et une inflammation du CAE et du tympan. Le lit de filaments mycéliens tapisse les ulcérations en s'étendant de proche en proche, le tropisme vasculaire de l'*aspergillus* favorise les microthromboses et la nécrose tissulaire. Ainsi peuvent apparaître des perforations tympaniques appelées « clou mycosiques » et des expositions osseuses du CAE.

Les otomycoses simples sont parfois récidivantes. Là, deux théories se discutent, l'une soutient que le problème est une éradication incomplète du germe lors du précédent épisode, l'autre soutient que le facteur favorisant est toujours présent et donc qu'il est responsable d'une nouvelle contamination.

Ce facteur favorisant, s'il est bien identifiable, doit être pris en charge. Il peut s'agir d'un eczéma du CAE nécessitant un traitement dermatologique, d'un aérateur transtympanique (ATT) devant être retiré, d'une perforation tympanique faisant discuter de l'intérêt d'une tympanoplastie, d'un confinement du CAE qui pourra être alésé ou d'une cavité d'évidement qui pourra être régularisée.

### 3) *Otomycose chronique*

Cette forme est plus difficile à diagnostiquer puisque les signes sont moins spécifiques. Le patient se plaint rarement de prurit mais plutôt d'otorrhée, de sensation d'oreille pleine et d'hypoacousie. L'otoscopie montre une inflammation diffuse du CAE et du tympan, avec un suintement et une desquamation. Le diagnostic doit être évoqué devant l'absence d'amélioration ou la récurrence précoce après un traitement local par antibiotiques. Le prélèvement d'oreille positif peut alors confirmer le diagnostic.

Ces otomycoses chroniques sont le plus souvent dues à *Aspergillus* sp qui semble plus résistant vis-à-vis des traitements locaux que *Candida* sp. La prise en charge est longue et fastidieuse.

### 4) *Otomycose invasive*

Très rare, elle est le fait d'une évolution nécrosante de l'infection, s'étendant vers la mastoïde et la base du crâne, le plus souvent par la jonction ostéocartilagineuse ou à partir de l'oreille moyenne chez les patients souffrant d'otite moyenne chronique. *Aspergillus* sp est le plus souvent en cause. Cette forme clinique survient généralement sur un terrain immunodéprimé.

Elle associe une otomycose chronique à des signes de gravité : ostéïte, paralysie faciale, labyrinthite et rarement des signes généraux (fièvre, syndrome inflammatoire biologique, sepsis). Le nerf facial est parfois totalement infiltré par *Aspergillus*, à l'origine de son involution et d'une paralysie faciale. La labyrinthite infectieuse, secondaire à une lyse de l'oreille interne osseuse, peut entraîner une cophose et une aréflexie vestibulaire.(9)

Devant une suspicion clinique, des biopsies profondes mettent en évidence l'envahissement des tissus par les filaments mycéliens et confirment le diagnostic. Les examens d'imagerie permettent d'évaluer la gravité et l'extension de la maladie. Ainsi un scanner recherchera une lyse osseuse, l'IRM mettra en évidence l'ostéite, l'inflammation des liquides de l'oreille interne et l'extension à la base du crâne. La scintigraphie au gallium ou aux polynucléaires marqués pourra compléter ce bilan en montrant un foyer d'hyperfixation en regard du rocher.

L'otomycose invasive nécessite un traitement systémique antifongique prolongé.

### 5) Cas particuliers

#### Otomycose à tympan ouvert

L'aspect clinique est proche de l'otomycose chronique si ce n'est que la symptomatologie est dominée par l'otorrhée. Sans otoscopie antérieure, il est difficile de savoir s'il s'agit d'une perforation préexistante à l'otomycose ou s'il s'agit d'un clou mycosique. Dans ce cas, l'évolution de la perforation va permettre d'avoir un élément de réponse, puisque la majorité des clous mycosiques cicatrisent spontanément après éradication du germe contrairement aux perforations anciennes. L'origine de la perforation incombe peu sur les modalités thérapeutiques.

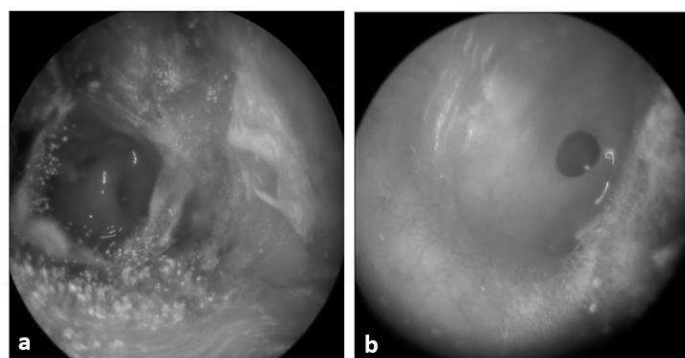


Figure 13 : TSM d'otomycose sur perforation tympanique  
a. Perforation antérieure à l'otomycose, b. Clou mycosique  
Source : *Otomycose, EMC, JB Lecanu (21)*

Ces formes cliniques soulèvent deux interrogations :

- Le traitement local risque de diffuser dans l'oreille moyenne par la perforation et dans l'oreille interne par les fenêtres rondes et ovales. Existe-t-il un risque d'ototoxicité ?
- S'agit-il d'une otomyose de l'oreille moyenne, nécessitant un traitement par voie générale ?
- Faut-il réaliser une tympanoplastie afin de tarir l'otorrhée et de diminuer l'humidité ambiante ?

### Otomyose sur T-tube

L'otomyose sur t-tube est un cas un peu à part, puisque, après ablation de l'aérateur colonisé, la guérison est quasiment constante.

### Otomyose sur cavité d'évidement

Les cavités sont plus souvent atteintes d'otomyoses. En effet leur humidité et leur trouble de ventilation sont des facteurs favorisant. Le traitement peut s'avérer compliqué lorsque la cavité comporte des « recoins » non contrôlables.

### Exposition osseuse du CAE

Son mécanisme physiopathologique est probablement le même que celui de la perforation par clou mycosique. Les microthromboses infectieuses entraînent une nécrose

cutanée laissant un os à nu. L'invasion de proche en proche peut évoluer vers une véritable ostéite du rocher si le traitement n'est pas optimal.

## I.D Les antifongiques :

Deux grandes classes d'antifongiques sont utilisées pour les otomycoses, il s'agit des polyènes et des imidazolés.

### 1) POLYENES

#### Amphotéricine B (AmB)

Il s'agit de l'antifongique le plus ancien, le seul connu jusque dans les années 1990 et qui a longtemps été le gold standard dans le traitement de l'aspergillose invasive. C'est une molécule lipophile, qui, en se liant à l'ergostérol de la membrane de la cellule fongique, forme des pores et augmente la perméabilité transmembranaire du mycélium. La déléation du potassium intracellulaire entraîne la mort cellulaire. Elle est efficace sur la majorité des *Aspergillus*. Cette action toxique s'exerce à une concentration plus basse sur les cellules fongiques que sur les cellules mammifères, ceci explique sa sélectivité. (18)

Par ailleurs, l'AmB possède une activité antifongique indirecte médiée par les macrophages. Elle potentialise l'action de l'interféron-gamma sur les macrophages. Cette efficacité est moindre lors d'une neutropénie.

Per os, l'AmB ne passe pas la barrière digestive. Par voie IV, elle se lie aux protéines et aux lipoprotéines du sérum, et diffuse peu dans le LCR. L'élimination se fait essentiellement par voie biliaire. Elle s'accumule dans les tissus ce qui explique sa demi vie très longue. La toxicité rénale limite son utilisation, mais la vectorisation en suspension lipidique ou liposomale améliore la tolérance générale et permet d'augmenter les posologies jusqu'à 5mg/kg/j et donc l'index thérapeutique. Cette forme n'est disponible que par voie intra veineuse.

Il n'existe plus de forme galénique d'AmB à usage local puisque la Fungizone® lotion 3% a été retirée du marché en 2008. *Per os*, ce traitement n'est pas efficace contre les otomycozes puisqu'il ne passe pas la barrière digestive.

## Nystatine

Son mode d'action et ses propriétés antifongiques sont comparables à l'AmB. Elle ne passe pas la barrière intestinale et est toxique par voie IM et IV, son utilisation est donc limitée aux mycoses cutanées, vaginales et digestives.

La nystatine est le seul antifongique ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour l'usage intra-auriculaire (19) :

- Auricularum®, laboratoires Grimberg. Il s'agit d'un flacon de poudre contenant : 90 000 UI d'oxytétracycline, 100 000 UI de polymyxine B, 10mg de dexaméthasone et 1 000 000 UI de nystatine. Il est commercialisé avec 10ml de chlorure de sodium stérile à 0,9% et peut donc être administré en poudre ou en gouttes auriculaires. La posologie recommandée par le dictionnaire Vidal est soit 1 à 2 insufflations de poudre par jour tous les 2 ou 3 jours, soit l'instillation de 5 à 10 gouttes de suspension, 1 à 2 fois par jour.

## Natamycine

Son spectre d'action couvre les levures du genre *Candida*. Cette molécule est commercialisée notamment sous forme de pommade, mais elle n'est pas disponible en France.

## 2) AZOLES

Ils inhibent la biosynthèse de l'ergostérol en bloquant certaines isoenzymes du cytochrome P450 mitochondrial des cellules fongiques. Ils interviennent également dans le métabolisme oxydatif et peroxydatif aboutissant à l'asphyxie de la cellule fongique.

Les formes locales citées ci-dessous sont, selon le Vidal 2015, recommandées dans le traitement des mycoses cutanéomuqueuses à *Candida*, à dermatophytes et à *pytiriasis versicolor*. Certains sont également recommandés dans le traitement de la dermatite séborrhéïque et de l'Erythrasma. La posologie recommandée est une application toutes les 12 heures jusqu'à disparition complète des lésions.

La concentration de ces produits est maximale dans la couche cornée de l'épiderme, qui joue le rôle de réservoir, puis diminue dans les couches profondes du derme. Le passage systémique est très faible mais peut être augmenté lorsque la peau est lésée.

Les crèmes et les émulsions fluides contiennent la plupart du temps des excipients irritants comme le propylène glycol, l'acide benzoïque, le butylhydroxyanisole ou l'alcool cetostéarylique. Un eczéma de contact cutané peut alors être observé.

Voici les différentes formes disponibles à ce jour :

### Isoconazole

- Fazol® 2%, laboratoires Sinclair Pharma France : Existe en crème, poudre, et émulsion fluide pour application locale.

### Econazole

- Pévaryl® 1%, laboratoires Johnson&Johnson Santé Beauté France: Existe en crème, poudre, émulsion fluide et spray pour application locale.



## Clotrimazole

C'est l'antimycotique local de choix utilisé pour les otomycoses dans beaucoup de pays, mais il n'est commercialisé en France que sous forme de crème, difficilement applicable dans le CAE.

- Mycohydralin® 1%, laboratoires Bayer Healthcare : Existe en crème. Il est indiqué pour les mycoses vulvaires.

## Miconazole

- Daktarin® 2%, laboratoires Janssen-Cilag : Existe en gel buccal ou en poudre pour application locale.

## Bifonazole

- Amycor® 1%, laboratoires Merk Santé : Existe en pommade, crème, poudre et spray pour applications locales.

## Tioconazole

- Trosyd® 1%, laboratoires Teofarma : Existe en crème.

## kétoconazole

Sa bonne pénétration des tissus en particuliers au niveau de la peau en fait le traitement de choix de la candidose cutanéomuqueuse.

- Kétoderm® 2%, laboratoires Jansse-Cilag : Existe en crème. Les *Aspergillus fumigatus* et *flavus* font partis des germes inconstamment sensibles au kétoconazole.

## Oxiconazole

- Fonx® 1%, laboratoires Astellas Pharma : Existe en crème, poudre et solution pour application locale.

## Sertaconazole

- Monazol<sup>®</sup> 2%, laboratoires Téva Santé : Existe en crème.

Dans cette même classe d'antifongiques, voici les traitements généraux :

## Fluconazole

Intéressant par sa bonne diffusion tissulaire dans le LCR, les urines et la salive, il est recommandé dans les candidoses (excepté celles dues à *Candida Krusei*), mais est inactif contre les champignons filamenteux. En effet les espèces habituellement sensibles sont le *Candida albicans* et le *Cryptococcus neoformans*, et les espèces habituellement résistantes sont les dermatophytes et l'*Aspergillus* sp.

- Triflucan<sup>®</sup>, laboratoires Pfizer Holding France : Disponible en gélule ou poudre pour suspension buvable et en solution injectable. Il est indiqué en traitement des cryptococcoses neuroméningées, des candidoses systémiques ou digestives à des posologies allant de 100 à 400mg par jour. Son élimination par voie urinaire nécessite une adaptation de la posologie en présence d'insuffisance rénale. L'élévation des transaminases est possible et nécessite une surveillance du bilan hépatique en cours de traitement.

## Itraconazole

En France, il est disponible uniquement per os. Il est actif sur les *Candida* sp et les *Aspergillus* sp. L'absorption digestive est variable d'un individu à un autre d'où la nécessité d'un dosage du pic et de la résiduelle d'itraconazolémie. Son hépatotoxicité est connue et justifie une surveillance des enzymes hépatiques.

- Sporanox<sup>®</sup>, laboratoires Janssen-Cilag : Existe en solution buvable et en gélule. Il est recommandé en traitement des mycoses superficielles étendues ou résistantes aux traitements locaux habituels ou pour les kératites fongiques. Il est également recommandé en traitement des aspergilloses systémiques ou viscérales. Les posologies peuvent aller de 200 à

400mg par jour et la durée du traitement sera fonction de la pathologie. Une dose de charge permet d'atteindre plus rapidement la concentration plasmatique efficace.

Le coût de ce produit est faible (1 gélule de 100mg coute 0,37euros hors-taxe). Il est soumis à une prescription initiale hospitalière mais peut-être renouvelé par le médecin traitant et acheté dans une officine de ville.

### Voriconazole

C'est une molécule récente. Inhibiteur de la synthèse d'ergostérol, elle possède un large spectre. Il s'agit de la seule molécule ayant clairement démontré à ce jour une supériorité dans le traitement de l'aspergillose invasive comparé à l'AmB conventionnelle (10). Son utilisation nécessite une surveillance des fonctions hépatiques et rénales. Métabolisée par le cytochrome P450, les interactions médicamenteuses sont possibles(16).

- Vfend®, laboratoires Pfizer : Existe en comprimés ou en poudre pour solution injectable. La posologie recommandée est de 6mg/kg toutes les 12h en dose de charge pendant 24h puis 4mg/kg toutes les 12h. Là encore un dosage de voriconazolémie résiduelle permettra d'adapter le traitement.

Le coût de ce produit est beaucoup plus élevé (1 comprimé de 200mg coute 37,80 euros hors-taxe). Il est soumis à une prescription hospitalière et n'est en vente que dans les officines hospitalières.

### Posaconazole

C'est un azolé de dernière génération, à large spectre, disponible *per os*. Il a l'AMM pour le traitement de 2<sup>ème</sup> intention de l'aspergillose invasive.

### Ravuconazole, isavuconazole

Ces molécules sont en cours d'évaluation. Leur activité *in vitro* est puissante, leur forme orale fait l'objet d'études cliniques.

### 3) AUTRES

#### Ciclopiroxolamine

Appartenant à la classe des pyridones, elle agit à plusieurs niveaux du métabolisme des champignons: c'est un inhibiteur énergétique qui perturbe la respiration cellulaire et la synthèse d'ATP. De plus, elle entraîne des modifications structurelles de la membrane cellulaire, avec des troubles de la perméabilité. Cette molécule possède aussi une action antiinflammatoire semblable à celle de l'hydrocortisone.

- Mycoster® 1%, laboratoires Pierre Fabre Dermatologie : Existe en crème, poudre et solution pour application locale. Traitement indiqué dans les mycoses cutanéomuqueuses à *Candida*, dermatophytes, pityriasis versicolor.

#### Terbinafine

C'est un antifongique de synthèse de la classe des allylamine. Il inhibe la synthèse d'ergostérol.

- Lamisil® 1%, laboratoires Novartis Santé : Existe en crème, gel et solution pour application locale.

#### Tonalfate

Il appartient à la classe des thiocarbamates.

- Sporiline 1%, laboratoires MSD France : Existe en lotion

## 5-Fluorocytosine (5 FC)

De la classe des pyrimidines, ses deux principaux modes d'action connus sont la perturbation de la synthèse protéique par substitution de 5-fluorouracile (5FU) à l'uracile dans l'acide ribonucléique fongique et une altération de la biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique fongique par inhibition de la thymidylate synthétase. La molécule pénètre dans la cellule fongique grâce à la cytosine perméase et devient active grâce à la cytosine désaminase. L'absence ou la perte de ces enzymes rend le champignon résistant à la 5-FC. Les cellules mammifères sont quant à elles dépourvues de cytosine désaminase.

Disponible per os et IV, le traitement est administré 4 fois par jour car sa demi vie brève. Il a une bonne diffusion y compris dans le LCR après administration per os. Son élimination est rénale. Son spectre fongique est très limité, le risque de mutants résistants contre indique l'utilisation du 5-FC en monothérapie.

## Caspofungine et micafungine

De la classe des échinocandines, ils inhibent la synthèse du béta(1,3)glucane au niveau de la paroi fongique aboutissant à la lyse cellulaire.

### - Caspofungine

Elle est indiquée dans les aspergilloses invasives réfractaires aux antifongiques conventionnels. Son efficacité dans l'aspergillose est de l'ordre de 50%(16)(20)

### - Micafungine

En cours d'évaluation de phase III, elle est efficace dans les candidoses œsophagiennes. Elle n'a pas d'AMM en France dans le traitement des aspergilloses.

## Matériel et méthode :

### II. A Analyse clinique rétrospective :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle incluant, de 1995 à 2015, dans les services d'otorhinolaryngologie (ORL) du centre hospitalier universitaire de Rouen, de l'hôpital de Dieppe, et de l'hôpital du Havre, tous les patients ayant présenté une otomycose à *Aspergillus* sp confirmée par un prélèvement mycologique positif.

L'inclusion rétrospective des patients a été réalisée après leur sélection à partir de la base de données mycologique. Les informations suivantes étaient relevées dans les dossiers médicaux papiers et informatiques: le terrain (sexe, âge, comorbidités), les facteurs de risques d'otomycose, les symptômes amenant le patient à consulter, la description clinique du praticien ORL, les résultats microbiologiques des prélèvements, les traitements administrés par voies locale et générale, les traitements chirurgicaux, l'évolution clinique. La guérison était définie par l'absence de récurrence dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Nous avons contacté par téléphone certains patients pour connaître l'évolution à long terme de leur pathologie.

### II. B Expérimentation in vitro :

Parallèlement nous avons utilisé des isolats cliniques d'*Aspergillus* sp qui avaient été cryoconservés au sein d'une souchothèque. Ils avaient été isolés après écouvillonnage d'oreilles infectées chez certains des patients inclus dans notre étude rétrospective. Après

décongélation des échantillons, nous les avons mis en culture sur des milieux de Sabouraud. Notre expérience s'est ensuite déroulée en trois étapes.

### 1) *Première expérimentation in vitro:*

Objectif principal : calcul de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la nystatine pour ces souches d'*Aspergillus*.

Aucun réactif dédié à l'étude de l'efficacité *in vitro* de la nystatine n'étant disponible commercialement, pour chaque souche, nous avons utilisé une boîte de culture composée de 4 puits de 1,5 cm de diamètre et 1 cm de profondeur. Nous avons coulé de la gélose de Sabouraud dans le 1<sup>er</sup> puits et dans les trois autres puits de la gélose de Sabouraud contenant de la poudre de nystatine pure (Laboratoire Sigma-Aldrich) à des concentrations croissantes, respectivement à 2 µg/ml, 4 µg/ml et 8 µg/ml. Une souche d'*Aspergillus* a été ensuiteensemencée dans chacun des 4 puits contenant la gélose. La croissance fongique a été observée à 24, 48 et 72 heures.

Objectif secondaire : déterminer si la sensibilité à la nystatine d'une souche d'*Aspergillus* sp peut être corrélée à sa sensibilité à l'amphotéricine B.

En pratique quotidienne, l'antifongogramme, ou détermination de la sensibilité aux antifongiques, est réalisé par Etest® qui est une technique quantitative précédemment décrite. Il existe des bandelettes commercialisées permettant de déterminer la CMI de l'amphotéricine B (AmB), du voriconazole, de l'itraconazole, du posaconazole, de la caspofungine ou de la micafungine mais pas de la nystatine. Comme l'AmB et la nystatine font partie de la même famille d'antifongiques polyéniques, nous nous demandons si la sensibilité d'une souche à la nystatine est superposable à sa sensibilité à l'AmB. Ainsi nous pourrions utiliser l'antifongogramme pour guider notre thérapeutique en pratique courante.

Nous avons calculé la CMI de l'AmB pour ces mêmes souches. Pour ce faire nous avons déposé une bandelette d'AmB sur un disque de gélose de Sabouraud, puis nous l'avonsensemencé par *Aspergillus*. Après 48h de culture, qui rend la croissance fongique visible, une ellipse d'inhibition symétrique, axée sur la bandelette, se forme. Les bords de l'ellipse d'inhibition indiquent la valeur de CMI, exprimée en µg/ml.

## 2) Deuxième expérimentation in vitro:

Objectif : tester la sensibilité des souches vis-à-vis de la nystatine et de l'AmB aux concentrations identiques à celles des traitements locaux utilisés.

La quantité de nystatine par flacon d'Auricularum® étant d'1 million d'UI et le titre de la nystatine étant de 6800 UI par mg, la quantité de nystatine est de 167 mg par flacon. Soit une concentration dans la suspension réalisée avec la dose de 10 ml de sérum physiologique de 16,7 mg de nystatine par ml de suspension d'Auricularum®.

La fungizone lotion 3% contient 0,9 g d'amphotéricine B dans 1 tube de 30ml soit une concentration de 30 mg/ml.

Les puits de boîtes de culture de 24 puits ont été à moitié remplis de gélose de Sabouraud. Puis nous les avons tousensemencés par des isolats cliniques d'*Aspergillus*. Après douze heures de culture dans une étuve à 37°C, rendant la croissance fongique visible, la surface de la gélose de certains puitsensemencés a été recouverte d'une suspension aqueuse d'amphotéricine B diluée à la concentration de 30mg/ml, ou d'une suspension aqueuse de nystatine diluée à la concentration de 16,7mg/ml. Nous avons comparé la croissance aspergillaire dans les puits traités par rapport à des puits contrôles non traités, à 3 et 5 jours de culture.



### 3) Troisième expérimentation *in vitro* :

1<sup>ère</sup> étape :

Objectif : Déterminer si une aspiration minutieuse sous microscope peut être exhaustive et suffisante.

Les 4 puits d'une boîte de culture ont été emplis de gélose de Sabouraud. Nous avonsensemencé les 4 par un isolat d'*Aspergillus niger*. A 5 jours, nous avons aspirés 3 puits à l'aspiration fine sous microscope. Nous avons observé l'évolution pendant 3 semaines.

2<sup>ème</sup> étape :

Objectif : Déterminer la sensibilité des souches *in vitro* à l'Auricularum®.

Nous avonsensemencé les 4 puits emplis de gélose de Sabouraud par des isolats d'*Aspergillus*. Après 5 jours de pousse, nous avons aspiré les aspergillus du puit n°2 sous microscope et nous l'avons traité par de la solution d'Auricularum®. Les puits n°3 et 4 ont été traités par Auricularum® sans aspiration préliminaire. Le puit n°1 a été préservé comme témoin de la croissance aspergillaire sans traitement. Il était prévu d'administrer le traitement par Auricularum® 2 fois par jour pendant 15 jours.

3<sup>ème</sup> étape :

Objectif : Déterminer la sensibilité des souches *in vitro* à l'Auricularum® et au Fazol®

Nous avonsensemencé les puits 2, 3 et 4 d'aspergillus. 4 jours plus tard, nous avons traité le puit n°2 par du Fazol® lotion 2%, et le puit 3 par de la solution d'Auricularum®. Le puit n°4 n'a pas été traité. Le traitement était administré matin et soir, les puits étaient submergés pendant 5 minutes puis retournés le reste de la journée.

Le but était de se rapprocher un peu plus de la réalité en diminuant le temps de contact entre le traitement et le germe, de la même façon, qu'un patient ne va rester en position idéale au bain d'oreille que 5 minutes 2 fois par jour.

## Résultats

### III. A Résultats de notre étude rétrospective :

#### 1) Population, symptômes, prélèvements :

Au total, 47 patients ont été inclus, tous avaient au moins 1 prélèvement d'oreille positif à *Aspergillus* sp. Il y avait 29 hommes et 18 femmes, soit un ratio de 1,6/1. Les âges allaient de 11 à 81 ans, avec une moyenne de 49 ans.

Seulement 3 patients étaient diabétiques, 1 était séropositif au VIH, et 31 avaient des antécédents otologiques (66%). 10 patients avaient des facteurs favorisants (21,3%), et 6 rapportaient un événement pouvant être considéré comme déclenchant. (tableau 1)

Terrain	Diabète: 3 VIH: 1 Psoriasis: 3 Atopie: 3 Eczéma: 2
Antécédants otologiques	Tympanoplastie: 14 Cavité d'évidement: 7 Perforation tympanique: 6 ATT: 4
Facteurs favorisants	Eczéma des CAE: 2 Piscine: 2 Appareillage auditif: 3 Usage de bouchons d'oreilles: 2 Exostose des CAE: 1
Facteurs déclenchants	Ablation récente de cérumen: 3 Chirurgie otologique récente: 1 Otite externe maligne récente: 1 Projection de sable dans le CAE: 1

**Tableau 1** : Caractéristiques anamnestiques de nos 47 patients

VIH = virus de l'immunodéficience humaine, ATT = aérateur transtympanique, CAE = conduit auditif externe

Les présentations cliniques se répartissaient en 21 otomycozes chroniques, 16 otomycozes aiguës, 2 otomycozes asymptomatiques, 1 otomycoze invasive et 7 cas cliniques difficiles à classer dans un de ces sous-groupes. (tableau2)

	O. Asymptomatique	O. Aigüe	O. Chronique	O. Invasive	<b>total</b>
Pas d'antécédent	1	13	6	0	<b>20</b>
Cavité d'évidement	1	0	3	1	<b>5</b>
Perforation tympanique	0	1	7	0	<b>8</b>
Exposition osseuse du CAE	0	0	4	0	<b>3</b>
ATT	0	2	1	0	<b>3</b>
<b>total</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>1</b>	<b>39</b>

Tableau 2 : Répartition des différentes situations cliniques  
CAE = conduit auditif externe, ATT = aérateur transtympanique, O. = Otomycoze

Parmi les 20 patients sans antécédents otologiques, 14 avaient une otomycoze simple soit 70%. Au contraire, parmi les 19 patients avec des antécédents otologiques, 16 avaient une otomycoze compliquée soit 84,2%.

Hormis les otomycozes asymptomatiques, le nombre de consultations au cours du suivi oscillait entre 2 et 33, avec une moyenne de 11 et une médiane de 8 consultations. La durée du suivi oscillait entre 3 semaines et 7 ans, avec une moyenne de 10 mois et une médiane de 7 mois.

La symptomatologie décrite par le patient et rapportée le plus souvent dans les dossiers était l'otorrhée (68,3%), suivi par l'otalgie (29,3%), puis le prurit (19,6%) et la plénitude d'oreille (17%). Dans 20 cas (48,8%), le praticien retrouvait une inflammation du CAE, étendue au tympan dans 9 cas (22%) et avec sténose du CAE dans 4 cas (9,8%). Des dépôts ou bouchons squameux étaient décrits dans 20 dossiers (48,8%). Au total la mycose était évoquée avant la confirmation microbiologique chez 15 patients (36,6%) par les termes suivant : « spores », « dépôts mycéliens », « truffe aspergillaire », « bouchon mycosique ». 29 patients (70,7%) ont été traités par Auricularum® avant la confirmation microbiologique de l'otomycoze.

Les prélèvements mettaient en évidence 25 otomycoses à *Aspergillus niger* (52,1%), 15 à *Aspergillus fumigatus* (31,3%), 5 à *Aspergillus flavus* (10,4%), 2 à *Aspergillus nidulans* (4,2%), et 1 à *Aspergillus versicolor* (2,1%).

99 écouvillonnages d'oreilles au total ont été réalisés, 69 revenaient positifs à la culture. L'examen direct a visualisé des filaments mycéliens sur seulement 12 prélèvements (17,4%). 17 prélèvements mettaient également en évidence des bactéries (24,6%), dont 7 staphylocoques coagulase négative et 5 *Staphylococcus aureus*. 3 prélèvements mettaient en évidence du *Candida parapsilosis*.

Parmi ces 69 prélèvements positifs à *Aspergillus*, 50 ont été réalisés dans les 3 mois suivant une antibiothérapie locale dont 30 par Auricularum®.

Des antifongogrammes ont été demandés dans 13 cas (tableau 3). Toutes les souches testées étaient sensibles au voriconazole, alors que seulement 1 sur 12 (8,3%) était sensible à l'itraconazole.

	AmB	voriconazole	itraconazole	posaconazole	caspofungine	micafungine
<i>A. fumigatus</i>	0,38	0,25	1,5		0,19	0,19
<i>A. fumigatus</i>	1	0,19	1,5	0,38	0,19	0,023
<i>A. niger</i>		0,38	4	0,38	0,047	
<i>A. niger</i>	1	0,19		< 0,002	0,0016	
<i>A. niger</i>		0,25	3	0,75	0,032	0,023
<i>A. niger</i>	0,75	0,38	4	0,38		
<i>A. niger</i>	0,5	0,25	3	0,38		
<i>A. niger</i>	2	0,5	6	1		
<i>A. niger</i>	0,75	0,38	4	0,25		
<i>A. niger</i>		0,5	3	0,25	0,016	
<i>A. nidulans</i>	0,094	0,004	0,064	0,064		
<i>A. nidulans</i>	1,5	0,064	1,5	0,19		
<i>A. flavus</i>	4	0,25	1	0,5		

Tableau 3 : Antifongogrammes

■ CMI < ou = 1: souche sensible, ■ CMI entre 1 et 2: sensibilité intermédiaire ■ CMI > 2: souche résistante

## 2) Tableaux cliniques

Deux patients présentaient une otomycose asymptomatique. Au cours de leur suivi ORL, des têtes aspergillaires ont été visualisées dans leur CAE. Les prélèvements montraient un *Aspergillus versicolor* pour l'un et un *Aspergillus niger* pour l'autre. Sans traitement, ni l'un ni l'autre ne sont devenu pathogène.

16 patients ont présenté une otomycose aiguë (figure 17). Ils ont bénéficié en moyenne 4 consultations sur une durée de 10 semaines. Sur les 14 traitements par Auricularum®, nous avons constaté 2 échecs soit 14,3%.

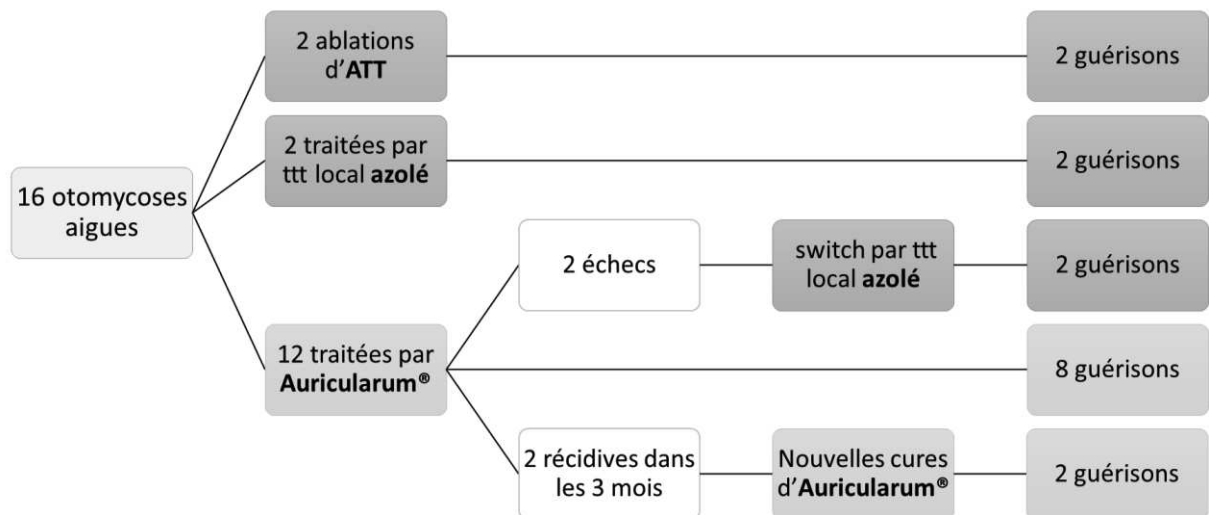
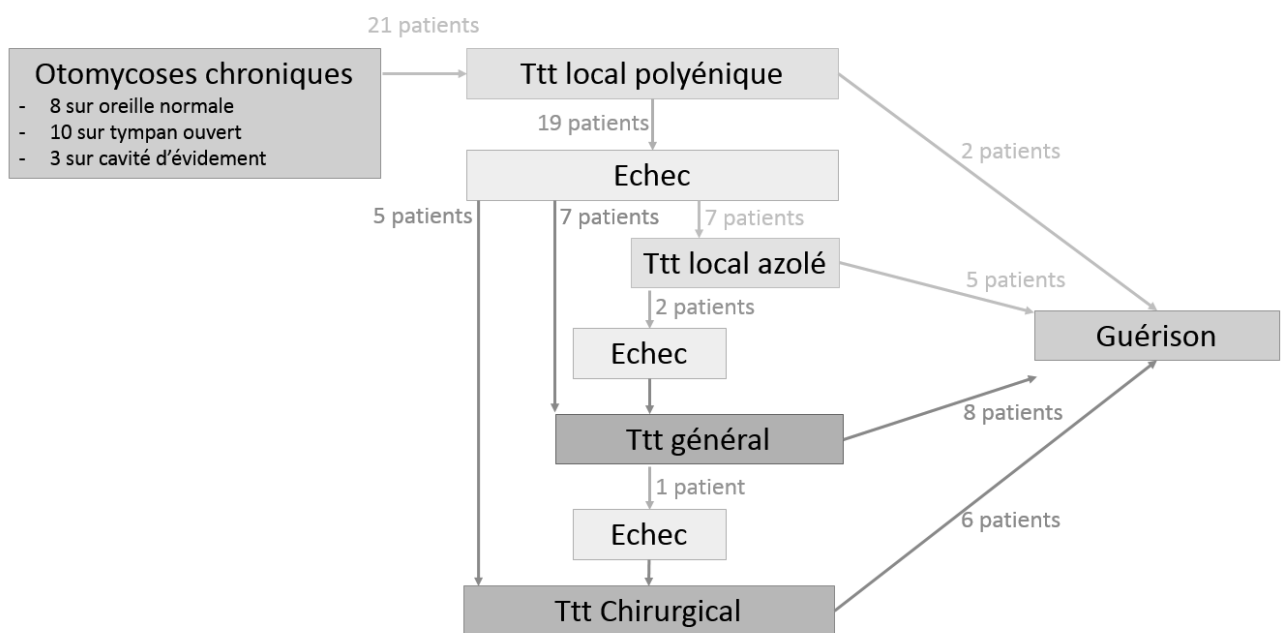


Figure 14 : Prises en charges et évolutions des otomycoses aiguës  
ATT = aérateur transtympanique, ttt = traitement, ttt local azolé = Fazol®2% ou Pévaryl®1%

21 patients ont présenté une otomycose chronique (figure 18). Ils ont bénéficié en moyenne de 10 consultations sur une durée de suivi 11 mois. 2 patients seulement ont été guéris par des cures répétées d'Auricularum®, soit 90% d'échec de l'Auricularum® dans ce contexte. La durée cumulée des traitements locaux efficaces était en moyenne de 75 jours, soit 10 semaines. La durée cumulée du traitement général était en moyenne de 48 jours, soit 7 semaines.



**Figure 15** : Prises en charge et évolution des otomycozes chroniques  
Ttt = traitement, Ttt local polyénique = Auricularum® ou Fungizone®

Terrain	Traitement local polyénique	Traitement local azolé	Traitement par voie générale	Traitement chirurgical
Oreilles normales (8 patients)	Guérison	0	0	0
	Echec	Guérison	0	0
	Echec	Guérison	0	0
	Echec	Guérison	0	0
	Echec	Guérison	0	0
	Echec	Echec	Guérison	0
	Echec	0	Guérison	0
	Echec	0	Guérison	0
Tympons ouverts (10 patients)	Guérison	0	0	0
	Echec	Guérison	0	0
	Echec	0	Guérison	0
	Echec	0	Guérison	0
	Echec	0	Guérison	0
	Echec	0	Guérison	0
	Echec	Echec	Echec	Guérison
	Echec	0	0	Guérison
	Echec	0	0	Guérison
	Echec	0	0	Guérison
Cavités d'évidements (3 patients)	Echec	0	Guérison	0
	Echec	0	0	Guérison
	Echec	0	0	Guérison

**Tableau 4** : Séquences thérapeutiques des 21 patients atteints d'otomycoses chroniques  
0 = traitement non réalisé

9 patients ont présenté une otomycose sur perforation tympanique (tableau 5). Pour 5 patients la perforation était connue antérieurement, pour 3 elle est apparue en cours d'otomycose (clous mycosiques). Le 9<sup>ème</sup> n'avait pas eu de tympanoscopie avant la mycose. 2 clous mycosiques sur 3 ont cicatrisés spontanément après guérison de la mycose, la tympanoplastie a été efficace pour le 3<sup>ème</sup>.

	Cas cliniques	Description	cicatrisation spontanée	myringoplastie
Perforations présentes avant l'otomycose	n°10	marginale	non	0
	n°11	antéroinférieure	non	éfficace
	n°12	subtotale	non	éfficace
	n°9	antéroinférieure	non	0
	n°23	nc	non	0
Clous mycosiques	n°24	petite antéroinférieure	<b>oui</b>	0
	n°25	petite antéroinférieure	<b>oui</b>	0
	n°13	nc	non	éfficace
Pas d'otoscopie antérieure	n°8	petite postéromédiane	non	0

Tableau 5 : Description et prise en charge des perforations  
N° = numéro, 0 = absence

3 patients ont présenté une otomycose sur ATT. L'ablation ou l'exclusion spontanée de l'ATT a permis à chaque fois une guérison de l'otomycose.

4 patients ont présenté une otomycose sur cavité d'évidement. L'un avait une otomycose asymptomatique, il n'a donc pas été traité et a guéri spontanément. Deux répondaient bien aux traitements locaux tels qu'Auricularum® et Fungizone® lotion mais les récurrences ont motivés des reprises chirurgicales pour régulariser la cavité. Les prélèvements mycologiques per opératoires étaient positifs pour l'un, malgré cela les suites opératoires ont été simples. Le dernier cas, résistant aux traitements locaux, a bénéficié d'un traitement par voie générale pendant 6 semaines permettant une guérison.

5 patients ont présenté une exposition osseuse du CAE au cours d'une otomycose (tableau 6). Trois ont cicatrisé grâce à un long traitement antifongique et deux ont nécessité un traitement chirurgical sous AG.



Cas clinique	<i>Aspergillus</i>	Délai d'apparition de l'exposition osseuse du CAE	Traitement médical	Délai de cicatrisation	Traitement chirurgical après 4 mois de traitement local	Suites opératoires
n°13	<i>fumigatus</i>	3 mois	local seul	3 mois	non	
n°10	<i>niger</i>	6 semaines	local et général	8 mois	non	
n°26	<i>niger</i>	7 semaines	local et général	6 mois	non	
n°27	<i>niger</i>	7 mois	local seul	Echec	Curetage osseux du CAE	cicatrisation
n°20	<i>niger</i>	6 semaines	local et général	Echec	Alésage du CAE+ aponévrose	cicatrisation

Tableau 6: Expositions osseuse du conduit auditif externe  
N° = numéro

Le cas clinique n° 22 a présenté une otomycose invasive en post-opératoire d'une régularisation de cavité. Son cas est relaté en détail dans l'annexe 1. Le seul symptôme était l'otalgie post-opératoire immédiate et le seul signe otoscopique était un défaut d'épidermisation de la cavité avec l'os à nu et atone.

Une évolution vers la cophose et l'aréflexie vestibulaire malgré des soins et traitements locaux pendant plusieurs mois ont motivé la réalisation de prélèvements profonds mettant en évidence de l'*Aspergillus fumigatus*. Un traitement de 5 mois par voie générale a permis une guérison mais le patient n'a jamais récupéré son audition ni sa fonction vestibulaire.

### 3) Traitements

Au total, 76 cures de traitements locaux ont été administrées : 62 cures de polyènes , 13 cures d'azolés et une cure de ciclopiroxolamine (tableau 7). La durée de traitement allait de 1 à 7 semaines. 4 cures ont été délivrées sur une mousse calibrant le CAE. Aucun effet secondaire n'a été constaté, 1 patient s'est plaint de la difficulté à appliquer le Kétoderm® crème.

	GUERISON			ECHEC				TOTAL
	Recul > 3 mois	Recul < 3 mois	Pourcentage de guérisons	Récidive dans les 3 mois	Amélioration sans guérison	Echec du traitement	Pourcentage d'échecs	
<b>POLYENES</b>	13	4	27%	22	13	10	73%	62
Auricularum	12	4		20	13	9		58
AmB				2		1		3
Fungizone	1							1
<b>AZOLES</b>	9		69%		1	3	31%	13
Fazol	5							5
Kétoderm						1		1
Pévaryl	4				1	1		6
Triflucan						1		1
<b>AUTRES</b>					1		100%	1
Mycoster					1			1

**Tableau 7 :** Efficacité des traitements locaux

AmB = Amphotéricine B préparée à 2,5mg/mL pour instillation auriculaire à partir de la Fungizone® injectable,  
Fazol = Fazol® émulsion fluide 2% = nitrate d'isoconazole pour application locale,  
Pévaryl = Pévaryl® emulsion fluide 1% = nitrate d'éconazole pour application locale,  
Mycoster =Mycoster 1% crème = ciclopiroxolamine

Le tableau 8 regroupe les différentes cures de traitements locaux utilisés dans les cas d'otomycoses simples et chroniques en excluant les perforations tympaniques, les ATT, les cavités et les érosions du CAE. 21 cures sur 38 ont abouties à une guérison sans récurrence. Nous constatons que le Fazol® était efficace dans 100% des cures, le Pévaryl® 75%, l'Auricularum® 51,8% et l'AmB® 0%.

	GUERISON			ECHEC				TOTAL
	Recul > 3 mois	Recul < 3 mois	Pourcentage de guérisons	Récidive dans les 3 mois	Amélioration sans guérison	Echec du traitement	Pourcentage d'échecs	
<b>POLYENES</b>	11	3	46,60%	9	2	5	53,30%	30
Auricularum	11	3		7	2	4		27
AmB				2		1		3
<b>AZOLES</b>	7		87,50%			1	12,50%	8
Fazol	4							4
Pévaryl	3					1		4

**Tableau 8 :** Efficacité des traitements locaux sur les otomycoses simples

AmB = Amphotéricine B préparée à 2,5mg/mL pour instillation auriculaire à partir de la Fungizone® injectable,  
Fazol = Fazol® émulsion fluide 2% = nitrate d'isoconazole pour application locale,  
Pévaryl = Pévaryl® emulsion fluide 1% = nitrate d'éconazole pour application locale

12 patients ont bénéficié d'un traitement antifongique par voie générale. Ils avaient 1 à 3 cures chacun. Tous ont bénéficié de ce traitement après échec de plusieurs cures d'antifongiques locaux. 5 avaient une perforation tympanique, un présentait un otomyose invasive, 2 présentaient des antécédents ou des symptômes faisant suspecter une otomyose invasive, deux avaient une exposition osseuse de son CAE, un avait une otomyose sur cavité d'évidement et le dernier n'avait pas d'autres raison que l'échec des traitements locaux. Le traitement par voie générale a permis la guérison complète chez 7 patients, 3 patients ont eu une récurrence d'otomyose dans les 3 mois et les traitements antifongiques locaux ont alors été efficaces, et 2 ont nécessité une prise en charge chirurgicale (une tympanoplastie et un alésage du CAE reconstruit par de l'aponévrose).

Cas cliniques	Indications à un traitement général	Nombres de cures	Ttt local associé	Efficacité	Guérison par
n°9	perforation	1		Guérison	
n°24	perforation	3	oui	Récidive < 3mois	Pevaryl® local
n°11	perforation	3		Récidive < 3mois	Chirurgie
n°25	perforation	0	oui	nc	Pevaryl® local
n°8	perforation	2	oui	Guérison mais recul < 3mois	
n°10	exposition osseuse	2		Guérison	
n°20	exposition osseuse	2	oui	Amélioration sans guérison	Chirurgie
n°22	otomyose invasive	1		Guérison	
n°28	suspicion d'OI	1		Guérison mais recul < 3mois	Auricularum®
n°5	suspicion d'OI	1	oui	Guérison	
n°18	cavité d'évidement	1		Guérison	
n°29	echec ttt locaux	1		1	

Tableau 9 : Motifs et efficacités des traitements par voie générale  
Ttt = traitement, NC = non connu, OI = Otomyose invasive

Les cures allaient de 2 semaines à 5 mois de traitement. 1 patient n'a pas toléré le Sporanox® et ne l'a donc suivi que 3 jours, 1 autre a décrit une photosensibilité accrue sous Vfend®, avec un érythème et des phlyctènes motivant l'arrêt du traitement à J22. Le Sporanox® a permis la guérison dans 33,3% et le Vfend® dans 100% des cas (tableau 10).

	guérison	echec
Sporanox	2	6
Vfend	5	0
Nizoral	0	2
Triflucan	1	0
fungizone	0	1

Tableau 10 : Efficacité des traitements par voie générale

### III. B Résultats de l'analyse in vitro:

Nous avons utilisé 11 isolats cliniques d'*Aspergillus* conservés congelés à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Ils avaient été isolés à partir d'écouvillons ayant servi à prélever les oreilles des patients inclus dans notre étude. La plupart de ces souches (7/11) étaient résistantes *in vivo* à l'Auricularum®.

#### 1) Résultats de la première expérimentation in vitro

8 souches ont été testées pour cette expérience. La CMI de la nystatine la plus basse était de  $4\ \mu\text{g/ml}$ . La CMI de l'amphotéricine B allait de  $0,75$  à  $4\ \mu\text{g/ml}$  pour 7 souches, et était supérieure à  $32\ \mu\text{g/ml}$  pour une souche. Selon la définition usuelle, les souches étaient donc toutes résistantes à la nystatine. Dans le tableau 11 nous avons précisé si la souche était cliniquement sensible ou résistante à l'Auricularum®.

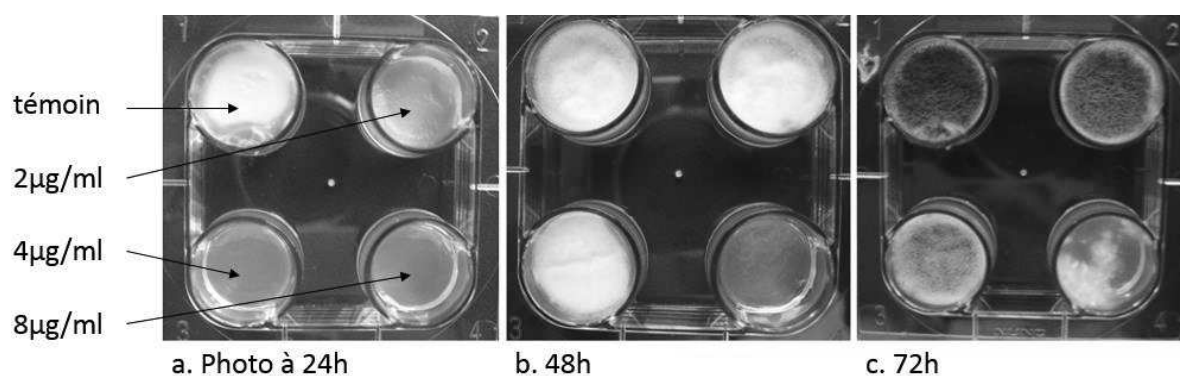


Figure 16 : Dosage de la CMI sur les souches d'*Aspergillus niger*

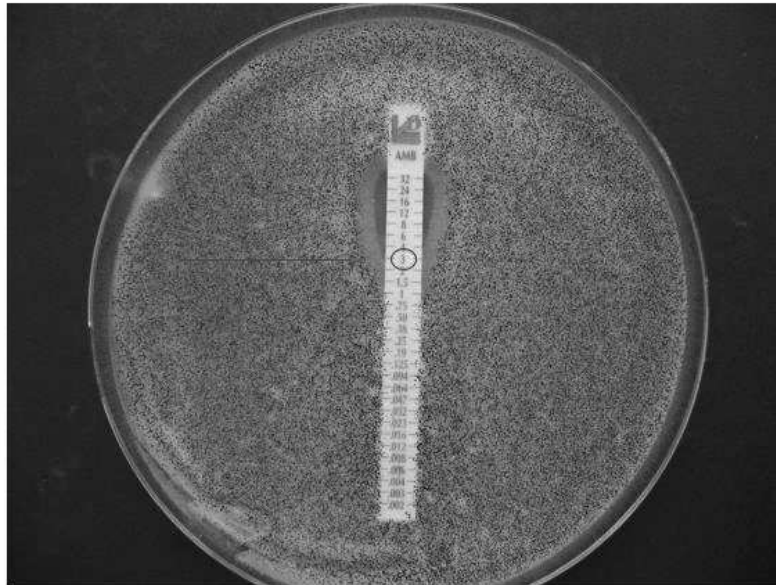


Figure 17 : Calcul de la CMI de l'AmB par Etest®  
Bandelette imbibée d'AmB, graduée de 0,002 à 32µg/ml, ici CMI = 3µg/ml

Isolats cliniques	<i>Aspergillus</i>	CMI de la nystatine en µg/ml	CMI de l'AmB en µg/ml	Sensibilité in vivo à l' <i>Auricularum</i> ®
n° 1	<i>niger</i>	8	3	S
n° 2	<i>niger</i>	8	4	R
n° 3	<i>niger</i>	8	3	R
n° 4	<i>niger</i>	8	4	nc
n° 5	<i>niger</i>	8	2	R
n° 6	<i>flavus</i>	8	>32	R
n° 7	<i>niger</i>	8	3	R
n° 8	<i>nidulans</i>	4	0,75	S

Tableau 11 : CMI de chaque isolat clinique pour la nystatine et l'amphotéricine B  
N° = numéro, CMI = concentration minimale inhibitrice, AmB = amphotéricine B, S = sensible, R = résistant, nc = non connu

## 2) Résultats de la deuxième expérimentation *in vitro* :

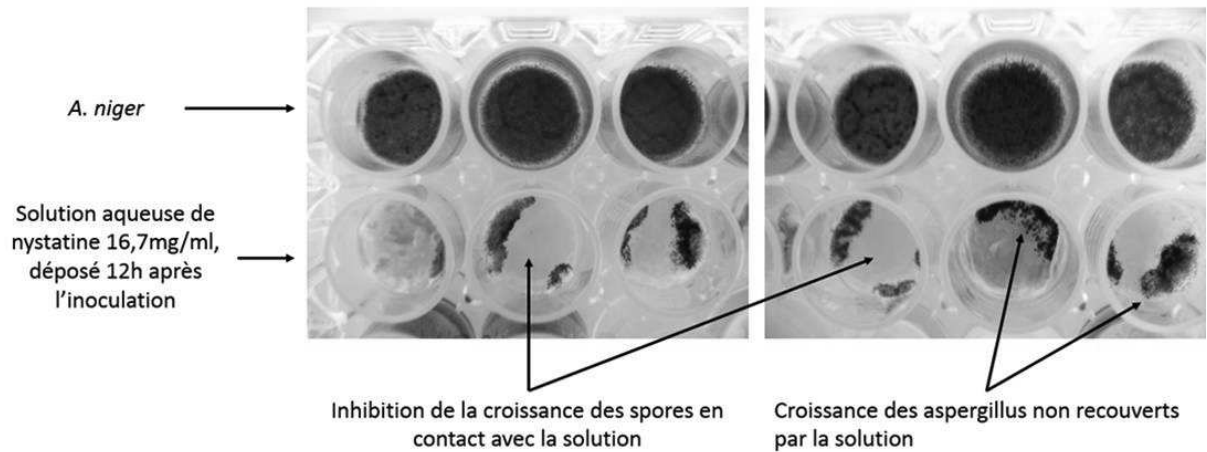


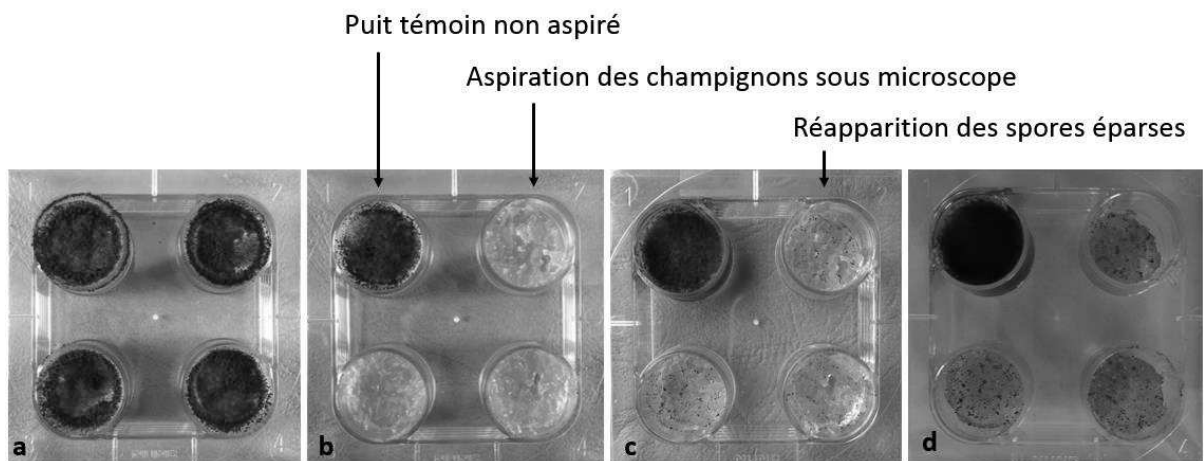
Figure 18 : Sensibilité *in vitro* d'*Aspergillus niger* à la nystatine 16,7mg/ml

Nous avons testé 11 isolats. Tous ont évolué de façon semblable. A 12heures de l'inoculation, les spores étaient déjà visibles macroscopiquement. Sur les puits témoins, les filaments mycéliens se sont très rapidement développés recouvrant toute sa surface en 36h. Les têtes aspergillaires sont apparues à partir du 4<sup>ème</sup> jour. Sur les puits traités par la nystatine à 16,7 mg/ml et par l'AmB à 30 mg/ml, la croissance aspergillaire s'est stoppée nette. Seules quelques spores en périphérie se sont développées, probablement du fait du recouvrement imparfait de la surfaceensemencée, hydrophobe, par la solution aqueuse.

### 3) Résultats de la troisième expérimentation in vitro :

#### Première étape :

A 5 jours de l'inoculation, les filaments mycéliens portant des têtes aspergillaires recouvrait toute la surface des puits. L'aspiration des 3 puits était microscopiquement satisfaisante à J0. Quelques aspergillus éparses sont réapparues au bout de 3 jours mais sont restés stables ensuite. Difficile de conclure à une contamination ou à une récurrence, ce qui sous-entend que l'aspiration sous microscope, n'a pas été complète.



**Figure 19 :** Efficacité d'une aspiration minutieuse sous microscope  
a. *Aspergillus niger* sur les 4 puits, b. Aspiration des champignons des puits 2, 3 et 4, c. Evolution à 3 jours après, d. Evolution à 3 semaines



Deuxième étape :

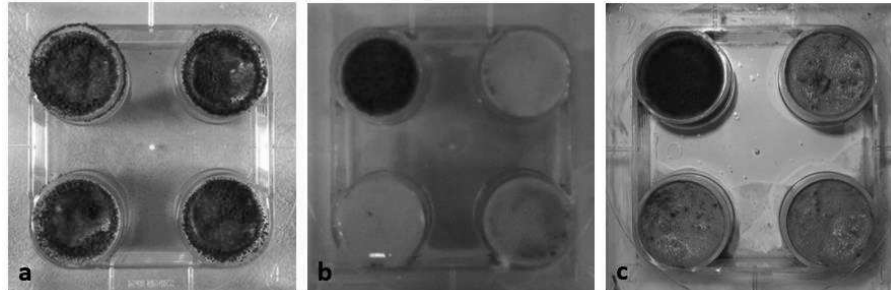


Figure 20 : Traitement *in vitro* d'*Aspergillus niger* par Auricularum®  
a. Avant traitement, b. 1<sup>er</sup> jour de traitement, c. 5<sup>ème</sup> jour de traitement

Le traitement sur les puits 2 , 3 et 4 a été administré 2 fois par jour pendant 3 jours, puis 1 fois par jour pendant 5 jours puis arrêté car les puits étaient recouverts d'un plâtre jaune constitué par la poudre d'Auricularum®. Le traitement a stoppé la croissance des *Aspergillus*. Nous n'avons pas constaté de différence entre le puit n°2 dont les têtes aspergillaires avaient été aspirées avant le traitement et les puits 3 et 4 traités sans soin préalable. Les gouttes d'Auricularum® ne recouvraient pas spontanément la surface entière des puits, il a fallu une aide mécanique pour y arriver.

*In vivo*, le temps de contact entre le traitement et le germe n'est pas possible 24h sur 24. Nous avons poursuivi donc la manipulation pour nous approcher un peu plus de la réalité clinique.

Troisième étape:

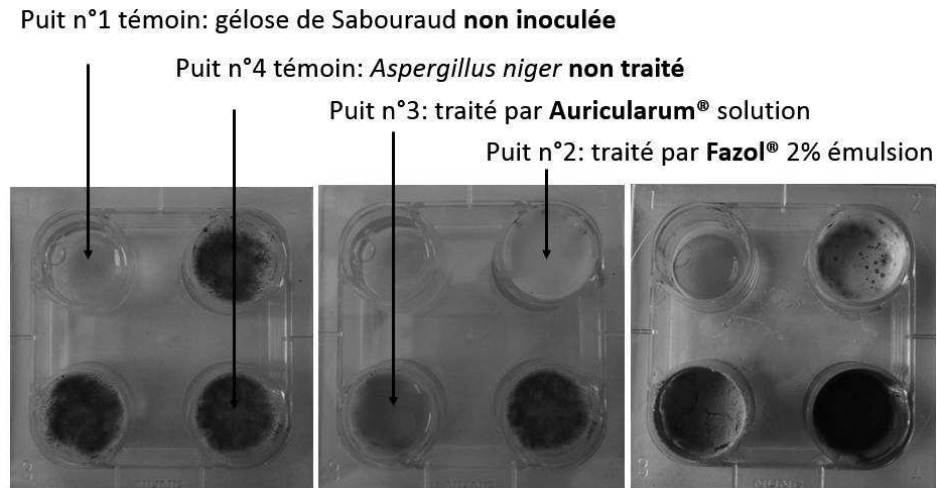


Figure 21 : Traitement in vitro d'*Aspergillus niger* par Auricularum® et Fazol®

Nous avons remarqué la même difficulté d'application de l'Auricularum® que lors de la deuxième étape. Les aspergillus sont hydrophobes, il faut donc appliquer une pression physique pour qu'ils soient en contact avec la solution aqueuse. Lorsque nous avons retourné les boîtes, le Fazol® visqueux restait en contact avec les germes, alors que l'Auricularum® liquide s'échappait aussitôt en laissant des traces de poudre.

Néanmoins, nous n'avons pas remarqué de différence d'efficacité entre le Fazol®, et l'Auricularum®. Les aspergillus ont stoppé leur croissance. Nous ne constatons pas de récurrence.

## Discussion :

Dans notre pratique courante, nous utilisons volontiers l'Auricularum® pour traiter les otorrhées laiteuses ou les otites externes desquamantes, avec en arrière-pensée d'être efficace sur une infection bactérienne comme sur une infection fongique. Dans la plupart des cas, cette prise en charge est efficace. Nous n'avons pas trouvé le moyen d'étudier ce groupe de patients de façon rétrospective, puisqu'ils ne bénéficient ni de codage spécifique, ni de prélèvement bactériologique.

Dans un certain nombre de cas, au décours du traitement par Auricularum®, le contrôle otoscopique post-thérapeutique est satisfaisant avec disparition de l'otorrhée et persistance simplement de poudre tapissant le CAE et le tympan. Mais des dépôts blanchâtres, évoquant des spores, réapparaissent dans le mois suivant l'arrêt du traitement. Le traitement par Auricularum® est le plus souvent reconduit mais s'avère alors inefficace. Le prélèvement mycologique permet de démasquer l'*Aspergillus* persistant. Ce sont ces histoires cliniques qui nous interpellent et qui motivent ce travail. Ce traitement aurait-il un pouvoir sélectif vis-à-vis de champignons résistants ? Serait-il inefficace sur le genre *Aspergillus* ? Est-il bon de l'utiliser en première intention sur les otorrhées « laiteuses » ? Et quel traitement proposer en alternative ?

### IV.A Population :

Nous avons listé les patients ayant un prélèvement mycologique positif en utilisant la traçabilité informatique des laboratoires de mycologie des hôpitaux de Rouen, de Dieppe et du Havre. Etaient donc d'emblée exclus les patients ayant une otomyose non prélevée, ce qui est fréquent car les recommandations ne préconisent un prélèvement que lorsque le

traitement empirique local échoue. Etaient également exclus les patients ayant un otomyose prélevée mais dont le résultat n'était pas contributif ce qui arrive régulièrement. Par exemple sur la série de 100 patients ayant des symptômes fortement évocateurs d'otomyose, Nemati (23) en Iran ne retrouve que 43 otomyoses biologiques. De même, Nong (24) n'a de prélèvements mycologiques positifs que chez 110 patients parmi les 325 (soit 33,8%) suspicions cliniques d'otomyoses.

Nous avons choisi de n'inclure que des otomyoses à *Aspergillus* puisque très rares étaient les autres espèces responsables d'otomyoses rebelles. Aucune otomyose invasive à *Candida* n'a d'ailleurs été décrite dans la littérature(25). Nemati(23) rapporte 65% d'*Aspergillus* sp parmi ses 43 prélèvements positifs contre 32% de *Candida* sp, et Nong(24) 79% d'*Aspergillus* sp contre 8% de *Candida* sp.

Dans notre série, très peu de patients étaient diabétiques (3 patients) ou immunodéprimés (1 patient séropositif au VIH), par contre 66% des patients avaient des antécédents otologiques. Vennevald (26) ne retrouve que 8 patients immunodéprimés parmi les 128 patients souffrant d'otomyoses (6,2%) , par contre 115 (89,8%) souffrent d'otite moyenne chronique.

Peu de facteurs favorisants ou déclenchants étaient retrouvés. Il s'agit très probablement du biais de la méthodologie rétrospective. Une étude prospective avec un questionnaire détaillé et standardisé permettrait peut-être de relever plus de facteurs de risques. Par exemple, Xianhao, retrouvait des microtraumatismes du CAE chez 80% des patients souffrant d'otomyoses (27). Dans la population étudiée par Paulose(28), 63% des patients portaient des vêtements de tête dont le voile, 11% allaient régulièrement nager. Aucun n'avait de cérumen dans le CAE infecté. Or Lum(11) a clairement démontré les propriétés bactéricides et fongicides du cérumen en plus de son rôle de barrière physique.

Le nombre moyen de consultations était de 11 et la durée moyenne du suivi était de 10 mois, représentant une grande consommation de temps et d'argent. Il en est de même pour la série de xianhao où le suivi va de 1 à 14 mois.

## IV.B Intérêt du prélèvement mycologique :

Dans nos dossiers, le diagnostic d'otomycose n'était évoqué que dans 36,6% des cas avant le diagnostic mycologique. L'Auricularum® était prescrit dans 70,7% des cas avant les résultats mycologiques. La confirmation mycologique de l'infection semble être un outil diagnostique utile dans la plupart de nos dossiers. Nous recommandons le prélèvement au moindre doute pour guider notre traitement.

Dans notre études les champignons retrouvés étaient, par ordre décroissant, *A. niger* (52,2%), *A. fumigatus* (31,3%), *A. flavus* (10,4%), *A. nidulans* (4,2%) et *A. versicolor* pour un isolat (2,1%). Vennevald(26) décrit également 60% d'*Aspergillus* parmi ses 64 prélèvements positifs avec dans l'ordre décroissant en fréquence *A. niger* suivi par *A. fumigatus* puis par *A. flavus*.

En Mycologie, l'examen direct (ED) avant ensemencement du prélèvement apparaît essentiel pour s'assurer que la positivité de la culture n'est pas due à une contamination post-prélèvement (après le geste ou au cours des étapes de culture au laboratoire). Mais l'écouvillonnage ne permet pas de réaliser cet ED, seuls les prélèvements à la curette ou à la micropince sont exploitables. Ceci explique que seulement 17,4% des prélèvements positifs en culture se soient révélés positifs à l'ED dans notre série. Araiza et al. (29) réalisaient deux prélèvements pour chaque patient, un à la curette douce pour l'examen directe et un écouvillon pour la culture. Nous préconisons ce double prélèvement autant que faire se peut.

Nous avons retrouvé peu d'infections bactériennes concomitantes (24,6%). Mais les prélèvements étaient réalisés dans 72,5% des cas au décours d'une antibiothérapie locale, dont dans plus de la moitié des cas au décours de l'utilisation d'Auricularum®. Nous avons l'impression que l'Auricularum® n'empêche pas le développement d'otomycoses à *Aspergillus*.

## IV.C Prise en charge des otomycozes sur oreilles simples :

Les deux exemples d'otomycozes asymptomatiques de notre série montrent que l'*Aspergillus* peut être présent dans la flore commensale du CAE sans pour autant être pathogène, même si cela n'est pas rapporté dans la littérature. Il ne nous semble pas utile de traiter une aspergillose du CAE asymptomatique. Autrement une simple aspiration voire même une abstention est légitime.

Sur une otorrhée suspecte avec dépôts en « papier buvard humide », l'Auricularum® paraît apporter un bénéfice par rapport à un traitement antibiotique local seul. En effet, Jackman présente une série de 26 patients présentant une otomycoze clinique et biologique, au décours d'un traitement par Oflocet® auriculaire. L'otorrhée était à chaque fois décrite comme « épaisse » ou « laiteuse ». Des *Aspergillus* et des *Candida* étaient retrouvés au décours (30). Avec l'Auricularum®, seule les otomycozes à *Aspergillus* résistent, il semble donc que ce traitement soit efficace sur les otomycozes à *Candida*.

Dans notre série nous n'avons relevé que 2 patients porteurs d'eczéma, 1 patient souffrant de psoriasis et 2 patients au terrain allergique. Les 2 patients présentant un eczéma des CAE ont été suivis pendant 6 mois (4 consultations) et 3 ans (32 consultations), l'otomycoze récidivait après un intervalle libre supérieur à 3 mois. Oczan (31) publie une série de 52 patients souffrant d'otomycozes dont 36,5% étaient associées à une dermatose. Dans la moitié des cas, le germe responsable de l'otomycoze était également retrouvé sur le site de la dermatose. Il est difficile de conclure à un lien de causalité entre les deux pathologies, mais néanmoins nous devons nous atteler à rechercher un facteur favorisant dans notre interrogatoire et

notamment une pathologie dermatologique. Nous pourrions alors faire appel aux spécialistes si nécessaire afin de traiter les deux pathologies de façon concomitante.

Lorsqu'il n'y a pas de pathologie dermatologique connue, une cause de macération du CAE doit être recherchée et son traitement chirurgical pourra alors être discuté et envisagé avec précaution. Il peut s'agir d'une sténose du CAE pouvant bénéficier d'une canaloplastie, d'une perforation tympanique méritant un myringoplastie, d'un confinement de conduit ou de cavité nécessitant une reconstruction ou une révision. Nous avons eu un cas étonnant, le cas clinique n°7, décrit dans l'annexe 1, qui avait une déhiscence de l'os tympanal avec une brèche synoviale de l'ATM vers le CAE. Sa prise en charge chirurgicale a permis de régler le problème. L'absence de littérature sur ce sujet, et notre trop faible expérience ne permet pas de comparer l'efficacité d'un traitement chirurgical versus un traitement médical.

Après avoir abordé le problème des facteurs favorisants, se pose la question des molécules à choisir et de la durée de prescription du traitement local. Notre hypothèse de non efficacité de l'Auricularum® sur l'aspergillus est confortée par notre analyse rétrospective puisque au total, sur les 58 cures prescrites, seules 16, soit 28%, se sont soldées par une guérison sans récurrence dans les 3 mois suivant. Dans le cas des otomycoses sur oreilles sans perforation tympanique ni cavité, l'Auricularum® n'a pas été plus efficace puisque 14 sur 27 soit 52% seulement des cures étaient efficaces.

Dans la série prospective de Paulose (28), 68% des patients traités par nystatine ont guéri en une semaine, 32% ont une maladie persistante plus d'une semaine ou récidivante dans les 2 mois suivant la fin du traitement. Il semblerait que la nystatine soit plus efficace lorsqu'elle est associée à des agents antibactériens et anti-inflammatoires (79% de guérison en 1 semaine).

Nous avons donc repris l'histoire de ce traitement.

## 1) L'Auricularum®

L'Auricularum® est le seul traitement local à avoir l'AMM pour l'otomycose. Pour avoir cette AMM, les laboratoires Grimberg ont documenté ce produit par 4 études :

- La première réalisée de façon prospective en France en 1988 montre que l'Auricularum® améliore 74% des otites chroniques traitées. Mais seulement 10% étaient d'origine mycosique.(32)
- La seconde, va un peu plus loin en testant l'Auricularum® in vitro sur les germes retrouvés dans les otorrhées purulentes. Seulement 65% des bactéries sont sensibles in vitro aux constituants du traitement selon les antibiogrammes, mais toutes les souches sont inhibées par une concentration élevée identique à celle du produit fini. (33) Là encore, la question des mycoses n'est pas abordée.
- La troisième montrait que l'Auricularum® poudre était meilleur que le Dex-otic® en solution auriculaire en traitement des otites externes bactériennes. Les auteurs se posent la question de l'impact de la galénique poudre versus solution sur l'efficacité du traitement. (34)
- La quatrième comparait l'Auricularum® avec la ciprofloxacine et la tobramycine dans le traitement d'OEA bactériennes. Les résultats étaient en faveur de l'Auricularum®(35)

La question de l'OEA mycosique n'est pas abordée dans ces études. Il semblerait que le traitement de la mycose ne soit pas le but premier de l'Auricularum®. Mais son exclusivité sur le marché pharmaceutique français en a fait le traitement de choix de l'otomycose, malgré l'absence de preuve scientifique de son efficacité dans ce contexte.

Nous avons alors tenté de répondre à la question de son efficacité sur l'aspergillus par une analyse in vitro. Par la première manipulation nous avons montré que tous nos aspergillus sauf un étaient résistants à la nystatine. La définition de la résistance était une CMI > ou = à 4µg/ml. En effet parmi les 8 souches testées, 5 poussaient sur des géloses contenant 8µg/ml de



nystatine, 2 poussaient sur des géloses de 4µg/ml et seule 1 souche d'*A. nidulans* était inhibée par 4µg/ml de nystatine.

Cette définition est intéressante surtout pour discuter d'un traitement systémique, puisque les concentrations plasmatiques doivent rester les plus faibles possible afin d'éviter les toxicités. Par voie locale, nous pouvons utiliser des concentrations nettement supérieures sans prendre le risque du passage systémique.

Nous avons donc réalisé la deuxième manipulation consistant à tester la nystatine à la concentration équivalente de l'Auricularum®. Là, l'inhibition était complète pour toutes nos souches testées. La nystatine à 16,7mg/ml est donc efficace *in vitro* sur nos isolats d'*Aspergillus*.

Pour nous rapprocher encore des conditions *in vivo*, nous avons, dans notre 3<sup>ème</sup> manipulation, utilisé directement l'Auricularum® dans sa forme commercialisée sur nos souches. L'inhibition était également complète pour chaque souche.

Nous sommes donc face à une discordance entre l'efficacité *in vitro* de l'Auricularum® sur nos souches et son inefficacité *in vivo* sur nos patients.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

- Lors des deuxième et troisième manipulations, nous avons remarqué que la solution d'Auricularum® solution était difficilement applicable sur les têtes aspergillaires de par leur hydrophobie. Il est probable que *in vivo*, le traitement ne soit pas en contact avec la totalité des germes.
- De plus la forme liquide du traitement et sa probable fuite dès que le patient bouge la tête diminue le temps de contact entre la molécule et les champignons. Néanmoins, nous avons remarqué les dépôts persistants d'Auricularum® dans le CAE et sur le tympan lorsque le patient revient en consultation post-thérapeutique.

- Nous n'avons pas de donnée expérimentale sur la pénétrance cutanée de l'Auricularum®. Mais les traitements cutanés aqueux pénètrent probablement moins bien la couche cornée hydrophobe que les traitements huileux.
- L'Auricularum® contient, outre la nystatine antifongique, des antibiotiques et des corticoïdes, perturbant la flore commensale du CAE traité. Or nous savons que ce déséquilibre favorise les mycoses *in vivo* être reproductible *in vitro*.
- Nous pouvons nous demander si la durée recommandée par le Vidal est suffisante. Puisqu'il est de 7 à 15 jours alors que la durée nécessaire au renouvellement complet de la peau du CAE est de 3 semaines, temps nécessaire à une cellule basale pour se différencier en kératinocyte. Mais les dépôts de poudre de nystatine post-thérapeutiques restent en place au moins une semaine dans le CAE, ce qui équivaut donc à 3 semaines de traitement.

## 2) Alternatives :

Quelles alternatives à ce traitement pouvons-nous proposer ? Un traitement local antifongique seul ? Une autre classe pharmacologique, pour lutter contre les résistances acquises ? Des textures différentes ?

Voici quelques travaux réalisés *in vitro*.

Nous rapportons les résultats d'une récente étude prospective *in vitro*, publiée en mai 2014 par Nemati et son équipe(23). 100 patients présentant des symptômes évoquant une otomycose clinique ont été inclus. Ceux ayant bénéficié d'un traitement antifongique topique pendant au moins 3 jours étaient exclus. Les prélèvements mettaient en évidence 21 *Aspergillus niger*, 7 *Aspergillus fumigatus*, 14 *Candida albicans* et 1 *penicillium*. Des géloses aux concentrations croissantes de clotrimazole, fluconazole, kétoconazole et nystatine en poudre

standard ont été inoculées avec ces souches. Les CMI les plus basses pour les 21 *Aspergillus niger* et les 7 *A.fumigatus* étaient en faveur du clotrimazole, alors qu'elles étaient en faveur du fluconazole pour les 14 *Candida albicans*. Tous les aspergillus étaient considérés comme résistants à la nystatine et seulement 4 *Candida* y étaient sensibles. Ils en concluent, comme nous, que, in vitro, l'aspergillus est résistant à la nystatine.

Les articles suivants sont anciens mais, très souvent cités dans la littérature, leurs résultats sont intéressants. Ils étudient l'efficacité in vitro de différents antifongiques.

- Maher, en 1982 en Arabie Saoudite(36) teste six molécules sur 188 germes responsables d'otomycoses. Tous les germes avaient une CMI  $<$  ou  $=$  à  $1\mu\text{g/ml}$  pour le clotrimazole et le tonalrate. Pour la natamycine, de la famille des polyènes, les CMI allaient jusqu'à  $40\mu\text{g/ml}$ (36)

- Bassiouny en 1986 en Egypte(37) teste 304 champignons avec des molécules disponibles en France. Le clotrimazole et l'éconazole avaient le spectre d'action le plus large puisque toutes les souches étaient inhibées par des CMI  $<$   $4\mu\text{g/ml}$ , le miconazole inhibait la croissance de 90% des souches par des CMI  $<$   $4\mu\text{g/ml}$  et le cyclopirox-olamine n'était efficace qu'à des concentrations plus élevées :  $10\mu\text{g/ml}$ (37)

- Lawrence en 1978 dans l'Ohio(38) et Stern en 1988 à New York(39) ont utilisé la méthode des disques de diffusion pour tester les traitements disponibles sur le marché. Des plaques de gélose de Mueller-Hinton étaientensemencées par les souches. Aussitôt des disques de 6mm de diamètre imbibés du traitement à tester étaient déposés sur la gélose, les plaques étaient mises en incubation et au bout de 7 jours, les auteurs mesuraient la largeur de la zone d'inhibition autour des disques. La méthodologie semble moins bonne car le nombre de souches est faible (16 et 15 respectivement), que les concentrations des traitements utilisés ne sont pas précisées et que le résultat est donné par la largeur de la zone d'inhibition et non par une valeur standardisée telle que la CMI. Néanmoins les résultats méritent d'être cités :

Le premier conclut que la nystatine, le clotrimazole et le cressylate sont plus efficaces que l'amphotéricine B, le PH à 3 et le violet de gentiane.

Le second conclut que le clotrimazole est le plus efficace pour les germes communs, suivi par la nystatine, l'amphotéricine B, le miconazole et la natamycine . Le tonalfate n'est actif que sur le penicillium. Le clotrimazole et le miconazole semblent avoir également une action antibactérienne.

Ces études concluent donc à l'unanimité que, in vitro, les traitements azolés inhibent la croissance des *Aspergillus* à des concentrations beaucoup plus faibles que les traitements polyéniques tels que la nystatine. Mais les valeurs de CMI utilisées sont à chaque fois de l'ordre du µg/ml, la définition de la « résistance » par une CMI supérieure à 4µg/ml est intéressante lorsque le traitement est délivré par voie systémique. Or, lorsque le traitement est appliqué directement dans le CAE, les concentrations s'élèvent par exemple à 16,7mg/ml de nystatine pour l'*Auricularum*®, 10mg/ml de ciclopirox dans le MycoSter® solution, 25mg/ml de miconazole dans le Daktarin® et de 10mg/ml de tonalfate dans la Sporiline® lotion. L'antifongogramme ne nous apportera aucune aide sur le choix du traitement local, puisque les CMI ne sont pas adaptées. Il devra donc être réalisé uniquement si un traitement par voie générale est envisagé.

Nous avons, nous aussi, montré que des concentrations inférieures à 4µg/ml n'inhibe pas la croissance de nos 8 souches d'*aspergillus* in vitro, par contre la nystatine à 16,7mg/ml était parfaitement efficace sur les 11 souches testées. La mauvaise corrélation entre l'*in vitro* et l'*in vivo* ne permet pas d'extrapoler les résultats. Parmi les 11 isolats cliniques testés, 7 étaient sensibles *in vitro* à l'*Auricularum*® alors que leurs otomycozes y étaient cliniquement résistantes.

Voici maintenant nos résultats ainsi que ceux de la littérature sur l'efficacité *in vivo* des différents traitements antifongiques.

Parmi les traitements polyéniques, nous pouvons discuter de l'amphotéricine B. Nous avons l'exemple d'un de nos patient chez qui l'utilisation locale de fungizone lotion 3% (équivalent à 30mg/ml) a été efficace. Mais celle-ci n'est plus commercialisée en France. 3

patients ont donc bénéficié d'une préparation pharmaceutique de l'hôpital réalisée à base d'AmB injectable allant de 1 à 2,5mg/ml, et instillée sur une mousse moulant le CAE, ces 3 essais furent inefficaces.

Vennevald (26) relate un cas clinique d'otomycose à tympan ouvert résistante à 4 semaines de traitement par AmB local, le relais par de la solution de Castellani locale 6 semaines permet une rémission et une cicatrisation spontanée de la membrane tympanique en 10 semaines.

Nous n'avons pas trouvé d'articles traitant de la mycostatine ni de la natamycine.

Parmi les traitements azolés, le plus couramment utilisé est le clotrimazole. Paulose (28) traite de façon prospective 171 patients par les 9 molécules les plus utilisées dans les années 1990. La plus efficace semble être le clotrimazole avec 89% de guérison en 1 semaine. Nous n'avons pas l'expérience de cette molécule.

Dans notre expérience, le nitrate d'isoconazole (Fazol® 2%) semble efficace, puisque nos cinq patients traités ont guéri grâce à ce traitement de seconde intention après échec d'Auricularum®.

Nous avons également essayé le nitrate d'éconazole (Pévaryl® 1%), 4 fois sur 6 il fut efficace. Bassiouny(37) a traité 298 otomycoses par du Pevaryl® 1% en solution, deux fois par jour, sur une mousse auriculaire au moins la première semaine. Elle était laissée pendant toute la durée du traitement si le tympan était perforé afin de limiter la diffusion à l'oreille moyenne, ou s'il s'agissait d'une cavité d'évidement afin de permettre un bon contact entre le produit et la totalité du revêtement de la cavité. Tous les patients, ont été guéris en 1 à 3 semaines. Il y a eu très peu d'effets secondaires : quelques sensations vertigineuses fugaces au début du traitement pour quelques cas et une réaction allergique locale. Au contraire, Paulose(28) conclut que l'éconazole est le traitement le moins efficace parmi les 9 molécules testées avec un échec dans 39% des cas.

Nous n'avons pas l'expérience du fluconazole (seulement 1 patient pour lequel le traitement local par Triflucan® a échoué). Mais Xianhao a publié une étude rétrospective en 2011 sur une série de 108 patients chinois traités par fluconazole local. Après détersion soigneuse sous microscope, ils recevaient 6 gouttes, 3 fois par jour pendant 2 semaines minimum. Le traitement était prolongé jusqu'à la disparition complète des symptômes. Le fluconazole per os était prescrit dans les cas d'atteintes sévères ou d'échec du traitement local. Les prélèvements retrouvaient 55% *A.niger*, et 16,5% *Candidas albicans*. La durée de traitement allait de 2 semaines à 6 mois, avec une médiane de 8 semaines. Sur les 108 patients traités, 90 ont guéris mais parmi eux 8 ont récidivé et ont bénéficié de 2 semaines de fluconazole per os, 10 ont résisté au traitement et 8 ont été perdus de vue. (27)

Kiakojuri(40) traite 123 oreilles par du miconazole 2% une fois par jour pendant 7 jours. Avec un recul de 6 mois, il ne constate que 0 à 3,2% de récurrences. Nous n'avons pas l'expérience du miconazole dans notre série.

Del Palacio(41) utilise le ciclopiroxolamine sur mousse auriculaire changée tous les jours pendant 7 jours. L'efficacité de ce traitement est équivalente à l'acide borique. La forme en crème est mieux tolérée que la forme en solution. Un tiers des patients avaient une perforation tympanique, aucune ototoxicité n'a été constatée. Dans notre série, seul 1 patient a été traité par du MycoSter®, qui n'a permis qu'une amélioration sans guérison malgré un mois de traitement, obligeant à un changement de thérapeutique.

A la lumière de la littérature et de notre expérience, il apparaît que les traitements azolés semblent une bonne alternative aux traitements polyéniques. Nous restons tout de même prudents avant d'établir un lien de cause à effet catégorique. Il se pourrait que l'efficacité de la molécule soit entièrement dépendante de sa forme galénique plus que de sa classe thérapeutique. Nous avons l'exemple de la Fungizone® lotion, efficace alors que les préparations liquides de ce même produit ne le sont pas.

Nous nous interrogeons sur la pénétrance cutanée des traitements utilisés. Cette question nécessiterait un travail approfondi.

La pénétration cutanée d'un principe actif :

- croit linéairement au cours du temps
- est proportionnelle à la surface d'application, à la concentration et à la saturation du principe actif dans son véhicule ainsi qu'à son coefficient de perméabilité (lipophilie ou hydrophilie, polarité, volume moléculaire) (8)
- dépend de l'âge du patient, du site, du rythme et de la durée de l'application. Une peau lésée et inflammatoire sera beaucoup plus perméable aux traitements.

Les moyens d'augmenter l'absorption sont :

- L'occlusion, qui augmente l'hydratation, la température, le débit sanguin cutané et l'effet réservoir du stratum cornéum. Elle peut être obtenue par des pansements ou des corps gras.
- Les promoteurs chimiques (surfactant, kératolytiques, solvants) comme le propylène glycol présent dans les crèmes et émulsions(42).

La formulation galénique joue un rôle important :

- Les poudres possèdent un pouvoir asséchant intéressant mais ne sont pas de bons vecteurs de pénétration du principe actif.
- Les préparations liquides aqueuses, lotions et solutions, s'évaporent rapidement et ont un effet en général assez transitoire.
- Les émulsions semi-liquides correspondent à un mélange d'une substance lipophile avec une substance hydrophile stabilisé par un tensioactif émulsionnant. L'ajout d'épaississant permet d'obtenir une crème, peu pratique en ce qui concerne l'application dans le conduit auditif externe. Le tensioactif et les conservateurs, souvent nécessaires pour assurer la stabilité du produit, peuvent être irritants. Les émulsions

sont plus ou moins lipophiles selon leur teneur en eau. On distingue les émulsions “eau dans huile” (moins de 25% d’eau) ou “huile dans eau” (30 à 80% d’eau)(43)

Nous savons que la couche cornée cutanée est relativement hydrophobe (44), argument pour utiliser plutôt des traitements dont les excipients sont lipophiles comme les émulsions.

Nous préconisons donc, devant un échec de l’Auricularum<sup>®</sup>, d’utiliser un traitement d’une autre classe thérapeutique (azolé, ciclopiroxolamine, tonalfate ou terbinafine) et d’une autre forme galénique (émulsion ou lotion). En ce qui concerne la durée de ce traitement de seconde intention, nous proposons 3 semaines, durée nécessaire au renouvellement de la barrière épidermique. Mais nous n’avons pas le recul ni le nombre de patients suffisants pour appuyer ce choix. Dans la littérature, les durées de traitement vont de 7 à 21 jours avec de bons résultats. Peut-être qu’un traitement plus court serait donc moins contraignant avec des résultats équivalents.



## IV. D Prise en charge des otomycozes sur oreilles pathologiques

### 1) *Les perforations tympaniques*

Le premier problème de ce cas particulier d'otomycoze sur oreille perforée est le risque d'ototoxicité du traitement local.

Plusieurs expérimentations *in vitro* ont été réalisées.

Spandow (45) montre un allongement des temps de latence sur les potentiels évoqués auditifs des rats après application sur la fenêtré ronde des excipients suivant : alcool isopropylique à 70%, propylène glycol à 50%, acide acétique 2%. Le propylène glycol est inoffensif lorsque la concentration est inférieure à 20%.

Tom (46) a testé 5 molécules couramment utilisées par les ORL sur des cochlées de cochons d'inde. Sous anesthésie générale, une paracenthèse du tympan était réalisée et la molécule était déposée sur la fenêtré ronde 2 ou 3 fois en une semaine. Les cobayes étaient tués 2 semaines après la fin du traitement. La cochlée était préparée puis analysée sous microscopie électronique. Le clotrimazole solution 1%, la nystatine crème 100000UI/g, le miconazole nitraté crème 2% et le tonalfate solution 1% ne causaient pas de lésions des cellules ciliées par rapport au groupe contrôle non traité . Par contre des résidus de nystatine ou de ses excipients étaient toujours au contact de la fenêtré ronde plusieurs semaines après le traitement. Après instillation du violet de gentiane, les cochons d'inde présentaient tous un syndrome vestibulaire prolongé. La microscopie électronique montrait une fibrose du tour basal de la cochlée et une ossification de la fenêtré ronde. Par prudence, les auteurs concluent qu'il vaut mieux utiliser le clotrimazole, le miconazole ou le tonalfate en première intention lorsque l'oreille moyenne est ouverte.

Marsh(47) a montré peu de temps avant qu'effectivement, le clotrimazol et le tonalfate n'altéraient pas les potentiels évoqués auditifs des oreilles de cochons d'inde après une heure de contact entre le produit et la fenêtré ronde.

Woods et al.(48) testent à nouveau la nystatine de la même façon sur les oreilles de cochons d'inde et ne trouvent pas de dégradation auditive significative à l'audiométrie ni de destruction significative des cellules ciliées à la microscopie électronique.

Il n'existe à ce jour pas d'étude prospective utilisant des critères objectifs pour évaluer l'ototoxicité des traitements antifongiques locaux.(49) Beaucoup de molécules ont été administrées dans le CAE sur tympan perforé malgré l'absence de recommandation. Aucune séquelle n'a été relevée dans notre bibliographie, seulement quelques irritations cutanées motivant un arrêt du traitement.

Dans notre série, aucun effet secondaire n'a été constaté au décours des traitements locaux.

D'après le Vidal, les excipients à effet indésirables notoires sont plus souvent présents dans les traitements sous forme de crème et d'émulsion (éthylène glycol, butylhydroxyanisole, acide benzoïque...). Ils peuvent être pourvoyeurs d'une allergie de contact et donc d'une irritation cutanée. Le Daktarin® gel, l'Amycor® spray et le Lamisil® solution contiennent de l'éthanol à 96%, potentiellement ototoxique.

9 de nos patients présentaient des perforations tympaniques, mais nous n'avions pas de méthodologie de traitement prédéfinie. Leurs prises en charge très hétérogènes ne nous aident pas à conclure à une attitude idéale. En effet, 4 ont guéris grâce aux traitements locaux seuls, parmi eux, 2 ont ensuite bénéficié d'une tympanoplastie qui a permis de stopper les récives. 4 patients ont nécessité un traitement par voie générale pour guérir. 1 récidivait sans

cesse dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par voie générale, seule la tympanoplastie a permis de stabiliser la situation. Parmi ces 9 perforations, 3 étaient survenues en cours de mycose, 2 ont cicatrisées spontanément après guérison, et 1 a bénéficié d'une tympanoplastie.

Hurst et al. (35) relatent l'évolution clinique de 22 clous mycosiques définis par l'apparition de la perforation en cours de mycose, ou la cicatrisation spontanée de celle-ci après guérison de la mycose. L'otomycose était traitée par du clotrimazole sur mousse auriculaire pendant 10 jours après déterSION sous microscope. La plupart des perforations étaient inférieures à un huitième de la surface tympanique, 19 ont guéris dans le mois suivant la fin du traitement, 2 ont nécessité une myringoplastie et 1 une cautérisation à l'acide trichloracétique.

Nous préconisons donc d'essayer avant tout de traiter ces otomycoses à tympan ouvert par des traitements locaux. Nous choisirons soit une forme galénique pâteuse afin qu'elle tapisse le CAE sans pénétrer dans l'oreille moyenne, au risque selon Vennevald (49) de stimuler une réaction inflammatoire avec une granulation de l'oreille moyenne par les excipients à effet notoire des gels, crèmes et pommades. Soit nous utiliserons un calibrage du CAE par une mousse auriculaire afin d'utiliser des solutions liquides tout en évitant leur passage dans l'oreille moyenne et en gardant un contact prolongé avec la peau infectée.

Si ce traitement n'est pas efficace, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une otomycose d'oreille moyenne, alors un traitement per os permettra de l'atteindre par voie vasculaire. Kurnatovski(50) traite ses otomycoses d'oreille moyenne par du fluconazole 0.2% local associé à du fluconazole 50mg par jour per os pendant 3 semaines. Il a de bons résultats bien que le fluconazole soit réputé pour être peu efficace sur les *Aspergillus sp.*

Une perforation par clou mycosique cicatrise généralement spontanément après disparition de la mycose, néanmoins, si les épisodes sont récidivants et que la perforation persiste, nous pourrions proposer une myringoplastie en période d'accalmie afin de mettre fin à l'orthorrhée et à l'humidité favorisant les récidives.

## 2) Les cavités d'évidements

Là encore sur nos 4 exemples, les 4 prises en charge ont été différentes et efficaces. Nous recommandons de tenter un traitement local de la cavité en première intention. Le problème étant l'application optimale du produit sur toutes les parois. Pour cela le méchage de la cavité est une solution mais il nous semble difficilement réalisable et serait probablement douloureux. Les traitements en solution sous formes de spray sont peut-être une alternative. En cas d'échec des traitements locaux, nous pourrions avoir recours à un traitement par voie générale. Kurnatowski(50) traite d'emblée les cavités post-opératoires par un traitement local associé à du fluconazole per os 50mg fois 2 par jour pendant 7 jours puis 50mg une fois par jour pendant 14jours.

Les contrôles otoscopiques devront être rapprochés et attentifs à la moindre exposition osseuse ou érosion cutanée, car l'oreille interne et le nerf facial sont mis rapidement en danger en cas d'ostéïte. Au moindre doute, il faudra explorer l'oreille sous anesthésie générale, réaliser des prélèvements profonds et guider la réépidermisation de la cavité. Si les prélèvements profonds montrent un envahissement tissulaire par les filaments, cela signe une otomycose invasive nécessitant en urgence un traitement antifongique per os à bonne pénétrance osseuse.

## 3) Les expositions osseuses du CAE

4 érosions du CAE sur les 5 de notre série étaient le fait de l'*A. niger*. La guérison a été obtenue pour 1 patient par des traitements locaux seuls, pour 2 autres par des traitements per os et pour les 2 derniers, par un alésage et une apposition d'aponévrose sous anesthésie générale. Le délai de cicatrisation est allé de 3 à 8 mois. Nous préconisons donc là encore un traitement local initial qui pourra être instillé sur une mousse auriculaire permettant un contact prolongé entre l'érosion et l'antifongique, si cela ne suffit pas, il faudra envisager un traitement par voie générale et/ou une prise en charge chirurgicale. Sur les terrains immunodéprimés, ou à la moindre suspicion d'osteïte, là encore, des prélèvements profonds

seront réalisés ainsi que des imageries à la recherche d'une otomyose invasive. Nous n'avons pas retrouvé de description d'érosion du CAE par otomyose dans la littérature.

#### 4) *Otomyose invasive*

Le cas clinique de Mme Mar, et de son aspergillose du rocher, détaillé en annexe, soulève plusieurs questions :

La patiente était-elle déjà porteuse d'aspergillus en pré-opératoire de la reprise chirurgicale pour régularisation de cavité? Dans ce cas faut-il prendre des précautions avant d'opérer ce type de patient par exemple en éradiquant l'aspergillus avant le geste opératoire ? Dans notre série nous avons 3 patients, les cas cliniques n°19, 21 et 5 dont les prélèvements per opératoires mettaient en évidence des *A. niger* mais pour lesquelles les suites opératoires ont été tout à fait favorables alors même que deux des trois patients n'ont pas reçu de traitement antifongique au décours.

L'otomyose invasive du cas n° 22 a aboutie à une cophose et une aréflexie vestibulaire droite. Nous devons bien garder à l'esprit que cette entité peut exister chez des patients immunocompétents même si les cas décrits sont rares et nous devons rester vigilants devant toute « otorrhée trainante ». Seulement 4 otomyoses invasives chez des patients immunocompétents ont été publiés depuis 1985. (25) Les prélèvements d'oreille doivent donc être répétés devant chaque cas d'otite externe rebelle au traitement antibiotique, la demande de recherche spécifique de mycoses doit être précisée. S'ils reviennent négatifs ou non cohérents avec l'évolution clinique, des prélèvements plus profonds sous AG sont justifiés.(25)

L'anamnèse rapporte à chaque fois un retard au diagnostic, un échec de l'antibiothérapie large spectre IV avec apparition d'une complication motivant la réalisation de prélèvements profonds démasquant enfin l'*Aspergillus* en cause. Il s'agit de paralysie faciale, de parésie des nerfs mixtes, et plus rarement d'atteinte labyrinthique (25,51,52).

Une étude anglaise publiée en 2014 retrouve 32 cas d'otomycoses invasives décrits dans la littérature de 1985 à 2014. 14 patients avaient une atteinte de nerveuse associée, dont 4 de façon irréversible, 5 patients sont décédés. Les traitements utilisés étaient l'AmB et l'Itraconazole avant 2008 et ensuite le Voriconazole, les traitements étaient administrés pour une durée de 3 à 52 semaines. (25)(53) En effet depuis 2002, le Voriconazole est devenu le traitement de référence de l'aspergillose invasive puisqu'il est supérieur à l'Amphotéricine B en terme de survie à 3 mois et en terme de tolérance chez des malades immunodéprimés.(54) (55)

Dans notre étude rétrospective, 13 isolats ont bénéficié d'un antifongogramme. Tous étaient sensibles au voriconazole, tous ceux testés pour le posaconazole, la caspofungine et la micafungine y étaient sensibles. Par contre 3 isolats sur 10 avaient une CMI > 1 pour l'AmB et 11 isolats sur 12 avaient une CMI > 1 pour l'itraconazole.

Kaya(56) montre la sensibilité à l'AmB et au voriconazole de 120 isolats d'aspergillus responsables d'otomycoses, avec des CMI inférieures à 1µg/ml. Par contre, parmi ces isolats, 6 *A. fumigatus* et 3 *A. niger* étaient résistants à l'itraconazole avec des CMI > 16µg/ml.(56)

A l'inverse Karaaslan(57) a publié une étude turque en 2002 montrant la sensibilité à la terbinafine et à l'itraconazole de 34 isolats d'*Aspergillus* sp prélevés sur des otomycoses. Les CMI des *A. niger* étaient légèrement supérieures à celle des *A. flavus*.(57)

D'après la conférence consensus organisée en mai 2004 par la SFAR, la SPILF et la SRLF, le traitement curatif de l'aspergillose invasive est le suivant :

1 ère intention :

**Voriconazole** 6mg/kg/12h IV en dose de charge le 1<sup>er</sup> jour puis 4mg/kg/12h IV relais per os après 7 jours par 200mg x 2/jour jusqu'à guérison clinique, biologique et radiologique

Ou **Amphotéricine B** 0,7 à 1mg/kg/j reste le gold standard

2ème intention :

**Amphotéricine B liposomale** 3 à 5mg/kg/j IV si insuffisance rénale sous AmB ou si altération de la fonction rénale

Ou **Caspofungine** 70mg/j IV le 1<sup>er</sup> jour puis 50mg/j IV

Ou **Itraconazole** 600mg/j pendant 48h puis 400mg /j en comprimés per os

3ème intention :

**Posaconazole** 200mg 4 fois par jour initialement puis 400mg 2 fois par jour

La durée sera de minimum 6 à 12 semaines et le traitement doit être poursuivi jusqu'à résolution des symptômes cliniques, biologiques et radiologiques.

A noter que la biodisponibilité du voriconazole est la même quel que soit le mode d'administration (intra veineux ou per os).

## CONCLUSION : PROPOSITION D'UN PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

A la lumière de notre analyse rétrospective, de nos expériences in vitro et de notre revue de la littérature, nous avons élaboré une proposition de protocole thérapeutique pour prendre en charge cette pathologie compliquée qu'est l'otomycose.

Devant une otorrhée épaisse, blanchâtre ou « laiteuse », l'Auricularum® en poudre ou solution auriculaire nous paraît être un bon traitement de première intention. Il est efficace sur un large spectre de bactéries, sur le *Candida* sp et peut l'être sur *Aspergillus* sp. Il présente les avantages d'être spécialement conçu pour un usage auriculaire, d'avoir l'AMM pour le traitement de l'otorrhée à tympan fermé, et de ne pas contenir d'excipients à effet notoire. Une durée de 2 semaines est suffisante puisque la poudre recouvre le CAE et le tympan pendant au moins 7 jours encore au décours.

L'échec de ce traitement peut être dû : à sa forme hydrophile restant difficilement en contact avec les aspergillus hydrophobes et de la peau également hydrophobe, à sa pénétrance cutanée faible alors que les filaments aspergillaires s'infiltrèrent dans les plans profonds du derme, à sa classe pharmaceutique qui n'est pas la plus efficace contre l'Aspergillus.

En cas d'échec de ce traitement de première intention ou d'une otomycose d'aspect typiquement aspergillaire (« filaments cotonneux », têtes aspergillaires visibles,...), il conviendra de réaliser un prélèvement mycologique et d'utiliser un antifongique pur. Ainsi, la flore bactérienne commensale sera moins perturbée et nous éviterons les corticoïdes locaux, facteurs favorisant les mycoses. Nous recommandons 2 à 3 applications par jour pendant 3 semaines pour ce traitement de seconde intention.

Si le tympan est fermé, nous préconisons les formes semi-liquides comme les émulsions, afin d'assurer un contact prolongé entre le traitement et le CAE et une meilleure pénétration cutanée.



Si le tympan est perforé, nous préconisons les formes liquides comme les lotions et solutions, car elles semblent contenir moins d'excipients à effets notoires. Afin d'assurer un contact prolongé entre le traitement et le CAE, et afin d'éviter le passage de la substance dans l'oreille moyenne, nous recommandons d'administrer le traitement sur une mousse auriculaire qui sera changée toutes les semaines. Une audiométrie pré et post-thérapeutique pourra objectiver l'absence d'ototoxicité, et nous informerons le patient de la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter en urgence devant la survenue de symptômes inattendus.

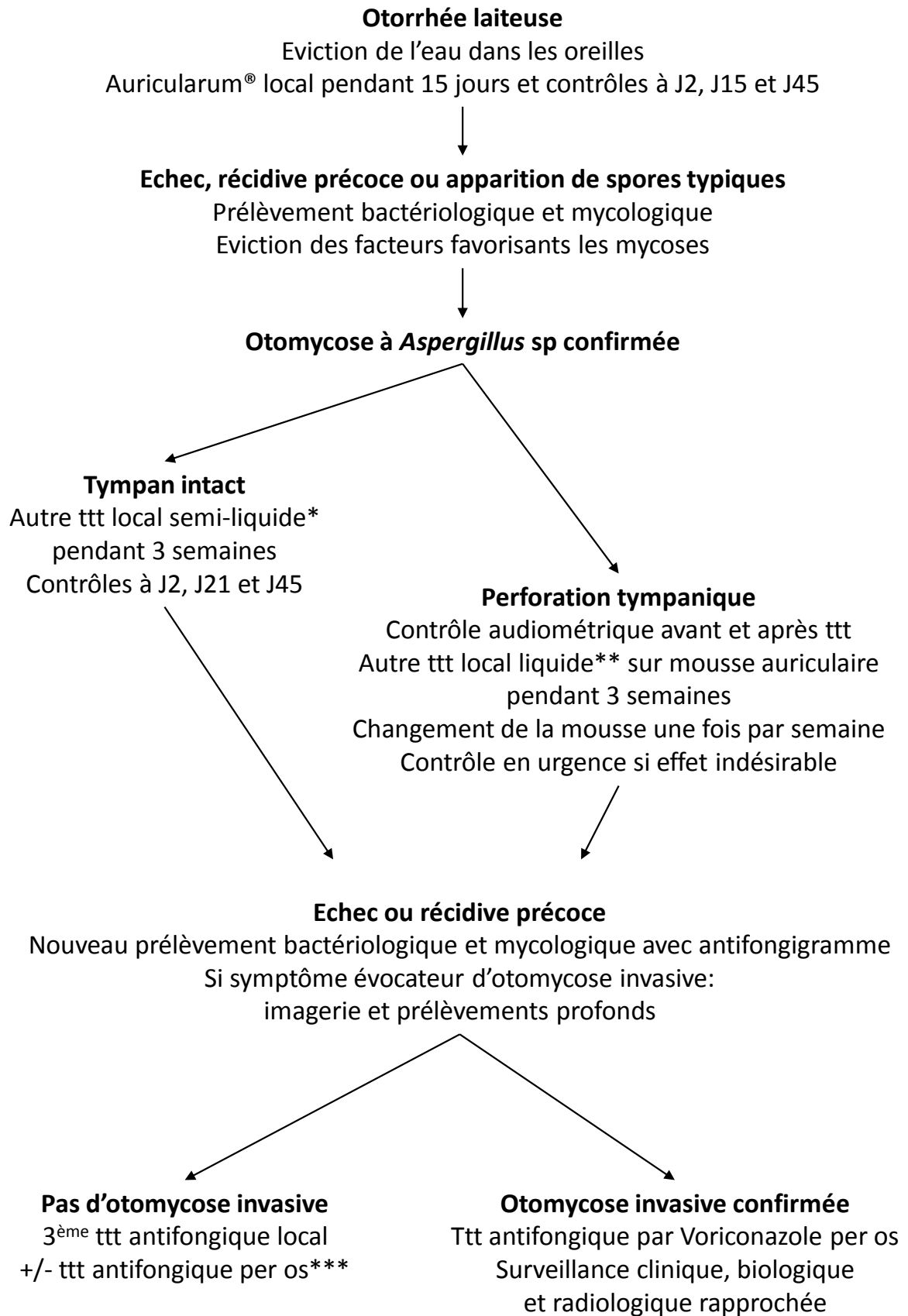
Nous recommandons un suivi régulier, afin de répéter les soins locaux avec microaspirations jusqu'à ce que le traitement antifongique montre ses preuves. Le patient sera ensuite revu à la fin du traitement et à distance de l'arrêt afin de s'assurer de son efficacité et de l'absence de récurrence.

En cas d'échec ou d'efficacité incomplète des traitements locaux, nous pourrions prescrire un traitement per os adapté à l'antifongogramme. Si le champignon est sensible à l'itraconazole (Sporanox®), ce traitement sera privilégié car moins coûteux, disponible dans les officines de ville et renouvelable par le médecin ou l'ORL traitant. La prescription initiale doit être réalisée en milieu hospitalier. Sinon, le voriconazole (Vfend®) est le traitement de choix, il nécessite une prescription hospitalière.

A tout moment, des signes d'otomycoses invasives doivent être recherchés. S'ils sont présents, nous recommandons de réaliser un bilan d'imagerie et des prélèvements profonds. Le traitement de choix est le voriconazole (Vfend®) per os. La forme intra veineuse n'apporte aucun avantage et majore le risque de toxicité rénale. Un traitement prolongé est nécessaire, la durée sera guidée par l'évolution de la symptomatologie clinique, biologique et radiologique.

Parallèlement au traitement de l'otomycose en elle-même, les facteurs favorisants et déclenchants seront recherchés, évités et si besoin traités.

Voici une proposition de protocole :



\* Nitrate d'isoconazole : Fazol® 2% émulsion fluide

Nitrate d'éconazol : Pévaryl® 1% émulsion fluide

\*\* Ciclopiroxolamine : Mycoester® 1% solution

Terbinafine : Sporiline® 1% lotion

(Tonalfate : Lamisil® 1% solution et Nitrate d'éconazole : Pévaryl® 1% solution contiennent de l'éthanol et du propylène glycol)

\*\*\* Si le champignon est sensible à l'itraconazole: Sporanox®

Sinon voriconazole: Vfend®

Ttt = traitement

## Listes des abréviations

ACA : appareillage auditif en conduction aérienne

AG : anesthésie générale

AmB : amphotéricine B

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATB : antibiotiques

ATM : articulation temporo-mandibulaire

ATT : aérateur transtympanique

CAE : conduit auditif externe

CMI : concentration minimale inhibitrice

ED : Examen Direct

FIDIJ : journée interdisciplinaire sur les infections fongiques

HbA1c : pourcentage d'hémoglobine glyquée

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineux

OEA : otite externe aigüe

OMC : otite moyenne chronique

ORL : otorhinolaryngologie

PO : Per os

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

TDM : tomodensitométrie

TSM : tympanoscopie sous microscope

## Bibliographie

1. Thomassin J-M, Dessi P, Danvin J-B, Forman C. Anatomie de l'oreille moyenne. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2008;
2. Thomassin J-M, Korchia D, Danvin J-B, Forman-Glard C. Examen clinique de l'oreille. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2009;
3. Norton NS. NETTER Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou. Elsevier-Masson;
4. Vincent N, Mahdyoun P, Pulcini C. Pathologies acquises de l'oreille externe. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. févr 2015;10(1):20-050.
5. Malard O, Beauvillain de Montreuil C, Legent F. Pathologie acquise de l'oreille externe. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2005;
6. Legent F, Andrieu J. Le conduit auditif externe. 1995.
7. Delas B, Dehesdin D. Anatomie de l'oreille. 2008;20-010 - A - 10.
8. Collège des enseignants en dermatologie de France. Barrière cutanée. 2011.
9. Klossek J-M, Serrano E. Les mycoses en ORL. Paris, France: Société Française d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la Face et du Cou; 2003.
10. Stroman DW, Roland PS, Dohar J, Burt W. Microbiology of Normal External Auditory Canal. The Laryngoscope. 1 nov 2001;111(11):2054-9.
11. Lum CL, Jeyanthi S, Prepageran N, Vadivelu J, Raman R. Antibacterial and antifungal properties of human cerumen. J Laryngol Otol. avr 2009;123(4):375-8.
12. Association française des enseignants de parasitologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. France: Elsevier-Masson; 2007.
13. Casselton, Lorna. The art and design of genetic screens: filamentous fungi. sept 2002;3(9):683-97.
14. dynamics and mycology [Internet]. Disponible sur: [www.dynamic.fr](http://www.dynamic.fr)
15. Gangneux J, Bouchara J, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à Aspergillus. EMC - Mal Infect. nov 2013;10(4).
16. Journée interdisciplinaire sur les infections fongiques. Infections fongiques: résistances, nouvelles modalités thérapeutiques. Paris, France: Optimed; 2003.

17. Aubry P, Bastide J-M, Bellanger A-P, Guiguen C. Mycologie médicale. Ripert C, éditeur. Paris, France: Lavoisier; 2013.
18. Aguilar C, Jullien V, Alanio A. Antifongiques. EMC - Mal Infect. févr 2015;12(1).
19. Commission de la transparence. HAS - AMM de l'auricularum. 2005.
20. D Caillot, Chretien M, Legouge C. Aspergilloses invasives. EMC - Mal Infect. mai 2014;11(2).
21. Lecanu J-B, Erminy M, Faulcon P. Otomycose. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. 2008;
22. Legent F, Billet J, Malard O. Atlas pratique oreille et bouche. Masson. 2000.
23. Nemati S, Hassanzadeh R, Khajeh Jahromi S, Delkhosh Nasrollah Abadi A. Otomycosis in the north of Iran: common pathogens and resistance to antifungal agents. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. mai 2014;271(5):953-7.
24. Nong H, Li J, Huang G, Nong D, Cheng P, Yao C. The observation of mycology and clinical efficacy in 325 cases with otomycosis. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. oct 1999;13(10):438-40.
25. Walton J, Coulson C. Fungal malignant otitis externa with facial nerve palsy: tissue biopsy AIDS diagnosis. Case Rep Otolaryngol. 2014;2014:192318.
26. Vennewald I, Schönlebe J, Klemm E. Mycological and histological investigations in humans with middle ear infections. Mycoses. févr 2003;46(1-2):12-8.
27. Jia X, Liang Q, Chi F, Cao W. Otomycosis in Shanghai: aetiology, clinical features and therapy. Mycoses. sept 2012;55(5):404-9.
28. Paulose KO, Khalifa S Al, Shenoy P, Sharma RK. Mycotic infection of the ear (otomycosis): a prospective study. J Laryngol Otol. janv 1989;103(1):30-5.
29. Araiza J, Canseco P, Bonifaz A. Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases. Rev Laryngol - Otol - Rhinol. 2006;127(4):251-4.
30. Jackman A, Ward R, April M, Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. juin 2005;69(6):857-60.
31. Ozcan M, Ozcan KM, Karaarslan A, Karaarslan F. Concomitant otomycosis and dermatomycoses: a clinical and microbiological study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. janv 2003;260(1):24-7.
32. Portmann M, Rouleau P, Martin C. Multicenter study of auricularum in chronic otitis. Rev Laryngol - Otol - Rhinol. 1988;109(5):489-91.

33. Frèche C, Acar JF. Clinical efficacy of Auricularum compared with its bacteriologic efficacy in vitro. *Ann Oto-Laryngol Chir Cervico Faciale Bull Société Oto-Laryngol Hôp Paris*. 1988;105(8):635-41.
34. Yaniv E, Shevro J, Nageris B, Lapidot M, Hadar T, Cahani B, et al. Comparative efficacy of two anti-bacterial/anti-inflammatory formulations (Auricularum otic powder and Dex-Otic drops) in the medical treatment of otitis externa. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(8):520-2.
35. Goldenberg D, Golz A, Netzer A, Joachims HZ. The use of otic powder in the treatment of acute external otitis. *Am J Otolaryngol*. juin 2002;23(3):142-7.
36. Maher A, Bassiouny A, Moawad MK, Hendawy DS. Otomycosis: an experimental evaluation of six antimycotic agents. *J Laryngol Otol*. mars 1982;96(3):205-13.
37. Bassiouny A, Kamel T, Moawad MK, Hindawy DS. Broad spectrum antifungal agents in otomycosis. *J Laryngol Otol*. août 1986;100(8):867-73.
38. Lawrence TL, Ayers LW, Saunders WH. Drug therapy in otomycosis: An in vitro study. *The Laryngoscope*. 1 nov 1978;88(11):1755-60.
39. Stern JC, Lucente FE, Shah MK. In vitro effectiveness of 13 agents in otomycosis and review of the literature. *The Laryngoscope*. 1 nov 1988;98(11):1173-7.
40. Kiakojuji K, Roushan MRH, Sepidgar SAA. Suction clearance and 2% topical miconazole versus the same combination with acidic drops in the treatment of otomycosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. juill 2007;38(4):749-53.
41. Del Palacio A, Cuétara MS, López-Suso MJ, Amor E, Garau M. Randomized prospective comparative study: short-term treatment with ciclopiroxolamine (cream and solution) versus boric acid in the treatment of otomycosis. *Mycoses*. 1 oct 2002;45(7-8):317-28.
42. Piérard E, Petit L, Uhoda I. Absorption cutanée. 2003;
43. Collège des enseignants en dermatologie de France. Pharmacologie des médicaments appliqués par voie topique.
44. Sibaud V, Redoules D. La barrière épidermique. 2008;
45. Spandow O, Anniko M, Moller AR. The round window as access route for agents injurious to the inner ear. *Am J Otolaryngol*. déc 1988;9(6):327-35.
46. Tom LWC. Ototoxicity of Common Topical Antimycotic Preparations. *The Laryngoscope*. 1 avr 2000;110(4):509-16.
47. Marsh RR, Tom LW. Ototoxicity of antimycotics. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. févr 1989;100(2):134-6.

48. Woods O, Saliba I. Effect of nystatin on Guinea Pigs' inner ear. *Neurotox Res.* nov 2011;20(4):301-6.
49. Vennewald I, Klemm, E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. *Clin Dermatol.* mars 2010;28(2):202-11.
50. Kurnatowski P, Filipiak A. Otomycosis: prevalence, clinical symptoms, therapeutic procedure. *Mycoses.* 1 déc 2001;44(11-12):472-9.
51. Bovo R, Benatti A, Ciorba A, Libanore M, Borrelli M, Martini A. Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* déc 2012;32(6):416.
52. Bryce GE, Phillips P, Lepawsky M, Gribble MJ. Invasive Aspergillus tympanomastoiditis in an immunocompetent patient. *J Otolaryngol.* août 1997;26(4):266-9.
53. Parize P, Chandesris M-O, Lanternier F, Poirée S, Viard J-P, Bienvenu B, et al. Antifungal therapy of Aspergillus invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):1048-53.
54. AFFSSAPS. AMM Voriconazole. 2002.
55. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2008;46(3):327-60.
56. Kaya AD, Kiraz N. In vitro susceptibilities of Aspergillus spp. causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *Mycoses.* nov 2007;50(6):447-50.
57. Karaarslan A, Arıkan S, Özcan M, Özcan KM. In vitro activity of terbinafine and itraconazole against Aspergillus species isolated from otomycosis. *Mycoses.* août 2004;47(7):284-7.



## ANNEXE 1 : Cas cliniques

### Otomycose asymptomatique

Le cas clinique numéro 1 a présenté des dépôts mycosiques dans sa cavité d'évidement, sans autre symptôme par ailleurs. Un prélèvement a retrouvé de l'*Aspergillus versicolor*. Aucun traitement n'a été prescrit. Lorsqu'il est revu 6 mois après, les spores ont disparu.

### Otomycose simple

Le cas clinique n°2 a présenté une otomycose à *A. niger*. Un traitement par Auricularum® pendant 6 semaines et 3 aspirations sous microscope ont permis d'atteindre une guérison sans récurrence avec un recul de 6 semaines.

Le cas clinique n°3, âgé de 89 ans, a présenté une otomycose à *A. flavus* récidivante sous Auricularum®. Un traitement par Fazol® 2% en émulsion fluide locale 2 fois par jour pendant 2 semaines a été complètement efficace. La mycose n'a, à ce jour, pas récidivé.

Le cas clinique n°4 a été adressé par son médecin traitant pour une OEA rebelle à l'Oflocet® auriculaire et l'Orelox® per os. La tympanoscopie montrait une inflammation du CAE gauche recouvert de sécrétions épaisses. Après aspiration, le tympan visualisé était intact. Devant l'amélioration incomplète après 2 semaines d'Auricularum®, nous avons réalisé un prélèvement qui mettait en évidence de rares *Candida albicans*. Sous Ticarpen® auriculaire, des filaments sont réapparus. Là, le prélèvement montrait de l'*A. niger*. Cette otomycose a guéri après 1 mois de Pévaryl® 1% en solution locale. La maladie n'a pas récidivé au cours des 3 mois suivants.

Le cas clinique n°5 a été adressé par son médecin traitant pour une otite externe purulente droite résistante aux antibiotiques locaux et généraux, évoluant depuis 1 mois, et se compliquant d'une parésie faciale inférieure légère. Le CAE était comblé par une masse blanchâtre empêchant de voir le tympan. Le prélèvement retrouvait de l'*A. niger*. Devant l'absence d'amélioration, et un scanner évoquant un cholestéatome, une exploration d'oreille sous AG a été réalisée. Elle a permis d'extraire le « magma » obstruant le CAE, et de s'assurer de l'absence d'anomalie du tympan et de l'oreille moyenne hormis une inflammation majeure. L'analyse anatomopathologique concluait à un enchevêtrement de filets mycéliens et non à un cholestéatome. Un traitement post opératoire par Auricularum® local et Triflucan® per os a permis une guérison sans récurrence.

### Otomycose simple récidivante

Le cas clinique n°6, âgé de 44 ans, sans antécédent, vient régulièrement se faire extraire les bouchons de cérumen. Il a consulté initialement pour un bouchon « squameux ». Nous le lui avons extrait et nous avons traité son oreille par de l'Auricularum®. Le contrôle à 15 jours a montré la persistance de « squames humides », un prélèvement a rapporté de l'*A. flavus*. L'Auricularum® a donc été à nouveau prescrit pour une durée de 15 jours. Ce traitement a été efficace mais la pathologie a récidivé, nécessitant l'aspiration d'un nouveau bouchon « squameux » 3 mois et demi après, sans traitement complémentaire. Une nouvelle récurrence à 3 mois a nécessité des soins locaux et un traitement local par Fazol® émulsion fluide 2% pendant 6 semaines. La consultation de contrôle à 3 mois atteste d'une bonne cicatrisation sans récurrence. Ensuite le patient n'a plus consulté.

Le cas clinique n°7, 66 ans, sans antécédent notable, s'est présenté à notre consultation pour une otorrhée gauche récidivante depuis 10 mois, résistante à de nombreuses cures d'antibiotiques locaux et d'Auricularum® prescrits par son ORL traitant. En reprenant l'interrogatoire, Il a raconté que tout avait commencé par l'ablation traumatique d'un bouchon

de cérumen gauche par son médecin traitant, avec otalgie intense et malaise vagal immédiats. Au décours, elle a présenté une otorrhée claire se compliquant d'épisodes d'otorrhées purulentes et d'OEA.

Lors de sa première consultation au CHU, il présentait une otalgie et un prurit gauche. L'otoscopie sous microscope montrait une inflammation de la peau du CAE et du tympan, tapissée de dépôts « blancs cotonneux ». Devant la sténose du CAE, après détersion, nous lui avons préconisé un traitement par Auricularum® en gouttes sur mousse auriculaire et des aspirations tous les 3 jours chez son ORL traitant. Au bout d'un mois de traitement bien conduit, l'amélioration n'était que partielle puisque l'inflammation cutanée régressait mais qu'il persistait des « dépôts mycosiques ». Le tympan n'était pas perforé, le CAE était modérément rétréci par une procidence de l'os tympanal. Trois prélèvements par écouvillonnage du CAE ont été réalisés mais sont revenus négatifs.

Sur les conseils d'un infectiologue, le patient a reçu un traitement per os par Sporanox® per os pendant 3 semaines ainsi qu'un traitement local par Amycor® spray. Là encore le traitement a échoué.

Un nouvel examinateur, sollicité devant l'impasse thérapeutique, a constaté une mobilité de l'articulation temporo-mandibulaire anormalement visible à l'otoscopie. Le patient a précisé qu'effectivement, son otalgie se majorait à la mastication. Le scanner retrouvait un défaut osseux en regard de l'os tympanal gauche.

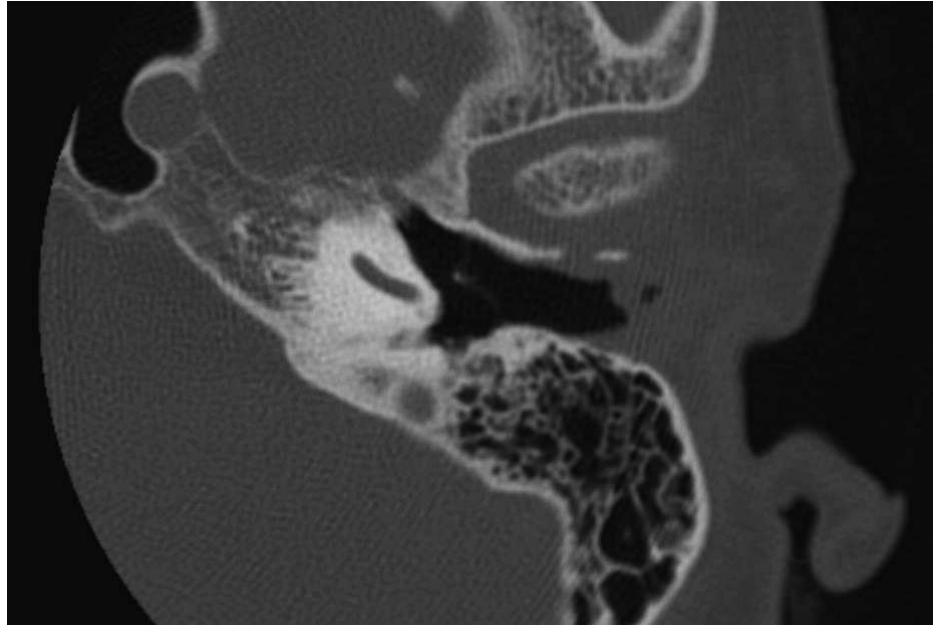


Figure 22 : TDM, coupe axiale du rocher gauche  
Defect osseux antéro-inférieur du CAE.

Après discussion du dossier en staff ORL, des prélèvements mycologiques et anatomopathologiques ont été réalisés sous AG. Nous en avons profité pour aléser le conduit, mais la brèche entre CAE et ATM n'a pas été retrouvée. L'examen direct du prélèvement ne retrouvait pas de germe, la mise en culture bactériologique retrouvait du staphylocoque à coagulase négative, il n'y a pas eu d'ensemencement en milieu de Sabouraud. Les biopsies osseuses à visée anatomopathologique ont été égarées.

Les suites opératoires ont été simples avec une cicatrisation correcte mais l'otorrhée a récidivé deux mois et demi après la chirurgie. Les traitements locaux alternant les antibiotiques, les antifongiques et les corticoïdes n'ont été que transitoirement efficaces.

Lors d'une énième détersion en consultation sous microscope, la brèche cutanée du CAE a été visualisée laissant sourdre un liquide clair. Malgré une IRM normale des ATM, une nouvelle intervention sous AG a confirmé le diagnostic, deux ans après le début des symptômes. Par voie d'abord endaurale, le décollement du lambeau tympanoméatal a permis de constater une hernie de l'ATM au travers d'une déhiscence de la paroi antérieure du CAE osseux. Celui-ci a

été reconstruit par du cartilage tragal et du périchondre. Les suites opératoires ont été simples, il n'y a pas eu de récurrence d'otorrhée ni d'otomycose dans les 6 mois suivant.

## Otomycose chronique avec perforation

Le cas clinique n°8, âgé de 61 ans, est connu de longue date par notre équipe pour un cholestéatome droit responsable d'une cophose ayant nécessité une exérèse en technique ouverte. Son oreille controlatérale nous a préoccupés récemment puisqu'il a souffert pendant presque 1 an d'une otorrhée rebelle à tout traitement. Initialement le patient se plaignait de sensation d'oreille pleine et d'otorrhée gauche. La tympanoscopie, après aspiration d'un « bouchon squameux », montrait une inflammation du CAE et du tympan. Malgré la symptomatologie très en faveur d'une otomycose, trois prélèvements consécutifs ont montré de rares staphylocoques à coagulase négative et du *Pseudomonas aeruginosa*. Les antibiotiques locaux étaient partiellement efficaces puisque la pathologie récidivait dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. L'otorrhée chronique a fait suspecter une récurrence de cholestéatome motivant la demande d'un scanner. Celui-ci retrouvait un épaissement du tympan et du CAE, un comblement partiel du CAE, la mastoïde était condensée mais aérée, tout comme l'oreille moyenne. Il n'y avait donc pas d'argument pour un cholestéatome. A 6 mois d'évolution est apparue une petite perforation postéro-supérieure. Un 4<sup>ème</sup> prélèvement a retrouvé de l'*A. niger*. Un traitement par Auricularum<sup>®</sup> pendant 7 jours associé à des bains d'oreille bétadinés n'a pas amélioré la situation. En accord avec les infectiologues, un traitement per os par sporanox<sup>®</sup> pendant 8 semaines a permis un retour à la normale avec la persistance de la perforation tympanique. Le prélèvement mycosique s'est négativé. Malheureusement l'otomycose a récidivé 3 semaines après l'arrêt du traitement, comme confirmé par le prélèvement. L'essai de traitement local par Ketoderm<sup>®</sup> 2% en crème n'a pas été concluant car d'application difficile d'après le patient. Il a été remplacé alors par du Fazol<sup>®</sup> 2% en émulsion fluide locale associée à nouveau à du Sporanox<sup>®</sup> per os pour une durée totale

de 6 semaines. Ce traitement a permis une guérison de l'otomycose avec un recul de trois mois. La perforation n'a pas cicatrisé, une tympanoplastie a été proposée à Mr LUC, mais il craint les complications chirurgicales sur cette oreille unique, et a préféré s'abstenir.

Le cas clinique n°9, 64 ans, est porteur d'ATT et d'audioprothèses en conduction aérienne. Il souffrait d'une otorrhée unilatérale. L'examen clinique retrouvait des « spores » recouvrant le tympan. L'otorrhée s'est tari sous Auricularum® pendant 10 jours. Devant un élargissement de la perforation, nous avons retiré l'aérateur. Deux mois après, l'otorrhée a récidivé. Un prélèvement retrouvait de l'*A. niger*. Le traitement local par Auricularum® sur mousse auriculaire pendant 15 jours n'a été que partiellement efficace. Un traitement par Vfend® per os a donc été initié, sous les conseils des infectiologues et guidé par l'antifongigramme. L'évolution a été favorable en 5 semaines, le traitement a été arrêté à 6 semaines. La perforation est restée stable mais la mycose n'a pas récidivé.

Le cas clinique n°10, 80 ans, présentait une otomycose rebelle sur tympan perforé. Cette perforation avait déjà été constatée deux ans auparavant. L'efficacité du traitement par Auricularum® sur mousse auriculaire n'a été que partielle, puisque une exposition osseuse du CAE est apparue. Des récurrences étaient constatées dans les 6 semaines après l'arrêt de chacune des 3 cures d'Auricularum® de 8 jours. Le prélèvement a mis en évidence un *A. niger* à deux reprises. Après 7 mois d'évolution et 10 consultations, nous avons décidé de traiter la patiente par du Vfend® per os 800mg à J1 puis 400mg par jour pendant 21 jours. Le CAE a bien cicatrisé, un prélèvement à 1 mois de la fin du traitement revenait négatif. Une récurrence de l'inflammation à 2 mois a motivé une deuxième cure de Vfend® pendant 15 jours. La patiente n'a pas récidivé ensuite, avec un recul de 4 mois.

Le cas clinique n°11, âgé de 17 ans, était suivi en ORL pour une OMC. Il présentait une perforation gauche n'ayant jamais cicatrisé après l'ablation de l'aérateur. Une tentative de myringoplastie à l'âge de 10 ans a échoué. Son ORL traitant l'a vu 24 fois en 2 ans pour une otomycose gauche récidivante malgré des soins locaux, des traitements locaux par

Auricularum® et 3 cures de Sporanox® per os de 3 à 4 semaines. Lorsque nous l'avons vu pour la première fois par notre équipe, la perforation postéro-inférieure était sèche. Des « dépôts mycosiques » recouvraient l'angle antéro-inférieur du CAE et du tympan. Il a bénéficié d'une myringoplastie cartilagineuse sans traitement antifongique préalable. Les prélèvements per opératoire étaient négatifs, la cicatrisation a été correcte. Avec un recul de 7 mois, l'otomyose n'a pas récidivé.

Le cas clinique n°12 est une jeune fille de 7 ans, qui arrivait du Congo et présentait une perforation gauche subtotale. L'analyse mycologique de l'otorrhée avait retrouvé de l'*A. flavus* et motivé un traitement par Auricularum® pendant 10 jours à deux reprises en 2 mois. A la fin de la deuxième cure, une myringoplastie cartilagineuse a été réalisée. L'anatomopathologiste ne retrouvait que des signes d'inflammation sur les biopsies profondes. La cicatrisation s'est très bien passée, l'otomyose n'a pas récidivé au cours des deux années suivantes.

Le cas clinique n°13, âgé de 14 ans, était suivi en ORL pour une OMC. Il a bénéficié d'une tympanoplastie avec antro-attico-mastoïdectomie de chaque côté à l'âge de 9 et 11 ans. Il a consulté 14 fois en 1 an pour un épisode d'otomyose. Lors de sa première consultation, le jeune homme présentait une OEA bilatérale dont les prélèvements rapportaient des *Staphylocoques epidermidis* de chaque côté. Il a reçu un traitement par Oflocet® local et Augmentin® per os. 10 jours après l'arrêt du traitement, l'otoscopie retrouvait à nouveau une inflammation des CAE s'étendant aux tympans, alors intacts. Des nouveaux prélèvements mettaient en évidence un *A. fumigatus* à droite. Le patient a reçu un traitement par Auricularum® qui n'a été que partiellement efficace puisqu'est apparue une perforation tympanique gauche centrale. L'« otorrhée desquamante » a récidivé tous les 2 mois malgré l'Auricularum®. 10 mois après le début de cette prise en charge, une exploration de l'oreille gauche sous AG ne retrouvait pas de cholestéatome. Les prélèvements per opératoires étaient négatifs. Une myringoplastie par aponévrose temporale a été réalisée. La cicatrisation s'est bien déroulée, mais l'otomyose bilatérale a récidivé, confirmée par des prélèvements toujours positifs à *A. fumigatus*. Le Triflucan® en solution auriculaire n'était pas efficace non plus. A un an du début des symptômes, est apparue à droite une érosion antéro-supérieure du

conduit auditif externe. Les choses sont rentrées dans l'ordre après 3 mois de traitement ininterrompu par Mycoster® local 1% en crème en alternance avec l'Auricularum®.

### Otomycose sur aérateur transtympanique

Le cas clinique n°14, âgé de 12 ans, présentait une otorrhée récidivante sur des ATT en place depuis 3 ans. Les prélèvements retrouvaient un *A. niger* et du *Candida parapsilosis*. L'exclusion spontanée de l'aérateur a permis une guérison sans récurrence.

Le cas clinique n°15, 47 ans, a consulté tous les mois pendant 4 mois pour une otorrhée sur ATT. Un prélèvement retrouvait de l'*A. flavus*. Suite à l'ablation de l'ATT, l'otomycose n'a pas récidivé.

Le cas clinique n°16, 20 ans, présentait une otorrhée récidivante sur ATT. Celui-ci a été retiré et envoyé en analyse. Il était colonisé par de l'*A. nidulans*. Un traitement par Auricularum® sur pop a permis la guérison sans récurrence en 10 jours.

### Otomycose sur cavité d'évidement

Le cas clinique n°17, 55 ans, a bénéficié d'une exérèse de cholestéatome en technique ouverte. Il présentait régulièrement des otorrhées. Suite à un prélèvement positif à *A. fumigatus*, il a reçu une cure d'Auricularum® de 15 jours, elle a été efficace mais l'otomycose a récidivé 2 mois après. Il a alors reçu 1 mois de Fongizone® lotion dans sa cavité, permettant une guérison. Une récurrence à 4 mois a motivé une reprise chirurgicale, les biopsies et prélèvements étaient négatifs en mycologie.



Le cas clinique n°18, âgé de 56 ans, a subi une exérèse en technique ouverte d'un cholestéatome. Des années plus tard, au cours de son suivi, il a présenté une surinfection de sa cavité. Des « filaments mycéliens » étaient visualisés à l'otoscopie. Un traitement par Auricularum® pendant 8 jours a été efficace, mais la symptomatologie a récidivé 2 mois après. Une deuxième cure d'Auricularum®, puis une troisième ont donné les mêmes résultats. Un prélèvement a donc été réalisé et a retrouvé un *A. niger*. Un traitement par Vfend® per os pendant 6 semaines a permis une guérison sans récurrence.

Le cas clinique n°19, âgé de 71 ans, opéré d'un cholestéatome droit avec cavité d'évidement il y a 30 ans, a présenté un syndrome vertigineux au cours d'une otorrhée abondante. Il a été hospitalisé pendant une semaine pour des vertiges d'allure périphérique. L'examen clinique initial ne retrouvait pas de syndrome vestibulaire franc mais des vertiges positionnels non soulagés par les manœuvres libératoires. La tympanoscopie retrouvait une poche de rétraction postérieure non contrôlable sans otorrhée. Le radiologue émettait des doutes sur une fistule scannographique du canal semi-circulaire latéral droit. La vidéonystagmographie montrait pas d'hypovalence mais un canal semi-circulaire latéral droit excitable, l'audiométrie était stable. 15 jours après le début des symptômes, une otorrhée est apparue, la cavité était humide, inflammatoire et recouverte d'un « enduit blanc ». L'écouvillon retrouvait de l'*A. niger*. L'IRM ne retrouvait pas d'anomalie du labyrinthe membraneux. Les vertiges s'étaient majorés malgré un traitement par Auricularum®, Augmentin® et des corticoïdes per os, motivant une prise en charge chirurgicale. L'exploration de la cavité d'évidement retrouvait la ligne bleue du canal externe visible par transparence mais recouverte d'une fine couche osseuse. La caisse était comblée de « matériel fongueux » en arrière y compris dans la fosse ovale et était virtuelle en avant. Des prélèvements ont été envoyés en microbiologie et en anatomopathologie. L'écouvillonnage de la cavité était positif à *A. niger* mais les prélèvements d'oreille moyenne étaient négatifs. L'anatomopathologiste voyait une inflammation non spécifique. La sensation ébrieuse a persisté pendant 10 jours, la cicatrisation post opératoire a été favorable. Au cours des deux années suivantes de suivi ORL, l'otomycose n'a pas récidivé.

## Otomycose chronique avec exposition osseuse

Le cas clinique n°20, âgé de 73 ans, diabétique non insulinodépendant avec une HbA1c à 6,7%, sans antécédent ORL nous était adressé par son médecin traitant pour une otorrhée bilatérale depuis 3 mois. Un traitement par Auricularum® a permis de tarir l'otorrhée et de visualiser une érosion cutanée antérieure du CAE gauche. Le scanner montrait un défaut osseux sans ostéite. Un *A. niger* a été mis en évidence par le prélèvement. 3 semaines d'Auricularum® n'ont pas suffi à atteindre la guérison complète, ce traitement local a donc été poursuivi en association à de la Fungizone® per os pendant 1 mois. Devant l'absence de re-épidermisation spontanée, nous avons réalisé un alésage du CAE sous AG, recouvert par de l'aponévrose temporale. La cicatrisation post opératoire a été favorable mais une récurrence d'otomycose bilatérale, confirmée par le prélèvement, a nécessité du Pévrayl® 1% en lotion associé à 15 jours de Sporanox® per os. Une guérison clinique confirmée par le prélèvement négatif a donc été obtenue à 7 mois de la consultation initiale et à 6 semaines de la chirurgie. La mycose n'a jusqu'à présent pas récidivé.

## Otomycose sur cholestéatome

Le cas clinique n°21 a eu un prélèvement d'otorrhée sur cholestéatome qui retrouvait de *l'Aspergillus fumigatus*. Nous avons traité le cholestéatome sans nous préoccuper de *l'aspergillus*. L'évolution post-opératoire a été favorable.

## Otomycose invasive

Le cas clinique n°22, âgé 57 ans, sans immunodépression ni diabète connu, a consulté à l'hôpital de Dieppe pour un 2<sup>ème</sup> avis ORL.

Il a été opéré il y a de nombreuses années d'un cholestéatome de l'oreille gauche. Devant la suspicion de récurrence, il a bénéficié d'une exploration de l'oreille gauche et d'une régularisation de sa cavité d'évidement. Il n'y avait pas de cholestéatome.

L'évolution post-opératoire a été marquée par une otalgie immédiate résistante aux traitements locaux. Un scanner du rocher injecté réalisé 6 mois après l'intervention n'a pas retrouvé de signe en faveur d'un processus infectieux péri-pétreux ni intracérébral.

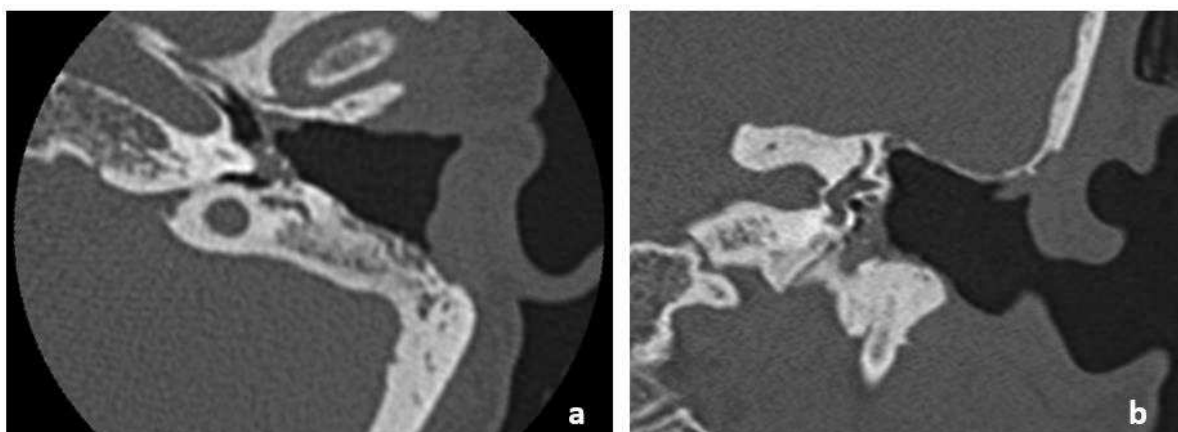


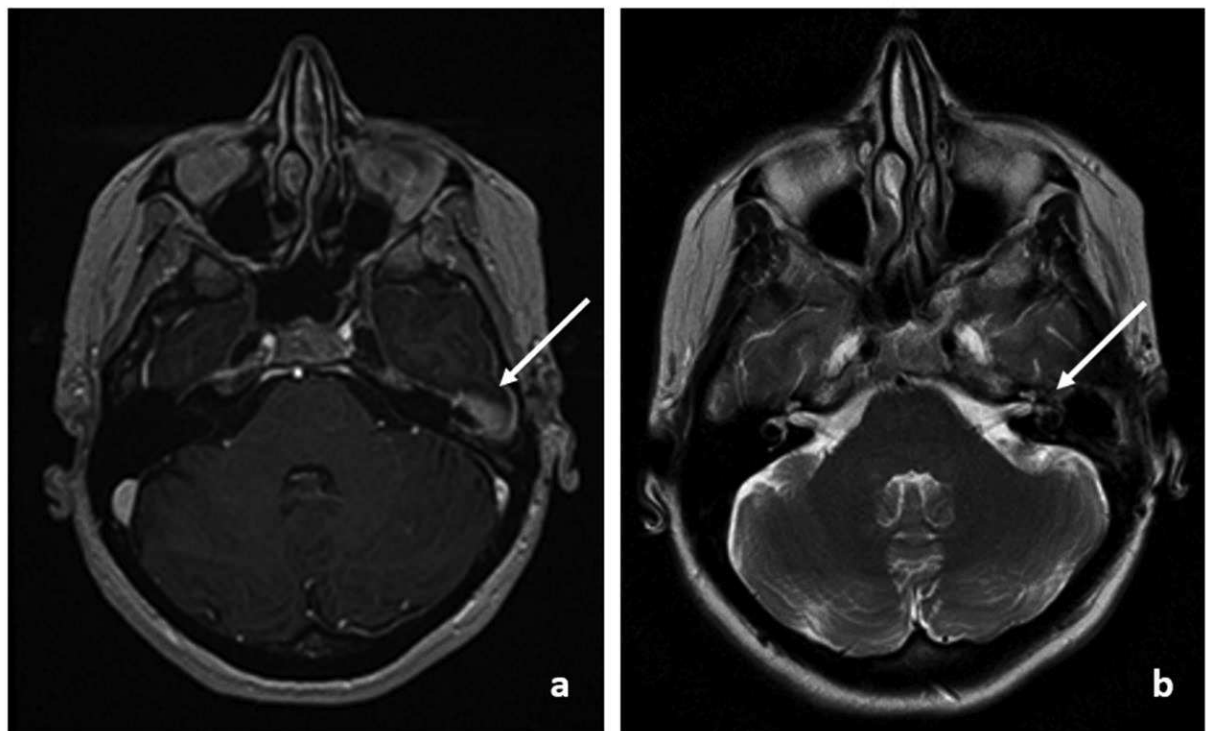
Figure 23 : TDM du rocher gauche réalisé à 6 mois post-opératoire  
a. Coupe axiale, b. Coupe coronale

Lors de la première consultation dans notre service, 7 mois après le début des symptômes, le patient était algique, l'examen clinique objectivait quelques sécrétions sales et un défaut d'épithélialisation au niveau postéro-supérieur de la cavité d'évidement montrant un os atone. Le tympan était fermé, l'acoumétrie était en faveur d'une surdité de transmission gauche, et il n'y avait pas de paralysie faciale ni de syndrome vestibulaire. Son traitement par Oflocet®

auriculaire et Eau oxygénée boratée a été poursuivi. Un écho-doppler des troncs supra-aortiques, demandé devant les acouphènes pulsatiles, éliminait une anomalie vasculaire.

Deux mois plus tard, il est revenu aux urgences pour des vertiges. L'examen était en faveur d'un syndrome vestibulaire destructif avec un nystagmus horizonto-rotatoire droit et une déviation vers la gauche aux manœuvres de stabilisation. La tympanoscopie montrait toujours une cavité sèche avec une exposition osseuse de la partie postéro-supérieure de la caisse. Le scanner du rocher, réalisé en urgence, éliminait une ostéolyse labyrinthique.

Le patient a été hospitalisé en ORL. Il était apyrétique, et ne présentait pas de signes généraux. Un large bilan biologique a éliminé un syndrome inflammatoire, un déficit immunitaire, un diabète ou un processus auto-immun. L'IRM cérébrale écartait l'hypothèse d'une pathologie vasculaire mais mettait en évidence un très léger hypersignal T1, hyposignal T2 sur les liquides de l'oreille interne gauche ainsi qu'une prise de contraste dure-mérienne à l'injection de Gadolinium pouvant évoquer un processus inflammatoire.



**Figure 24** : IRM des rochers réalisé à 8 mois post-opératoire  
a. Coupe axiale, T1 avec injection de gadolinium. La flèche montre une prise de contraste de la méninge temporale, b. Coupe axiale, T2. La flèche montre un hyposignal des liquides labyrinthiques à gauche.

L'audiométrie montrait une surdité de transmission avec une CO moyenne à 20dB et un Rinne ouvert d'environ de 25db. Le Weber était nettement latéralisé à gauche.

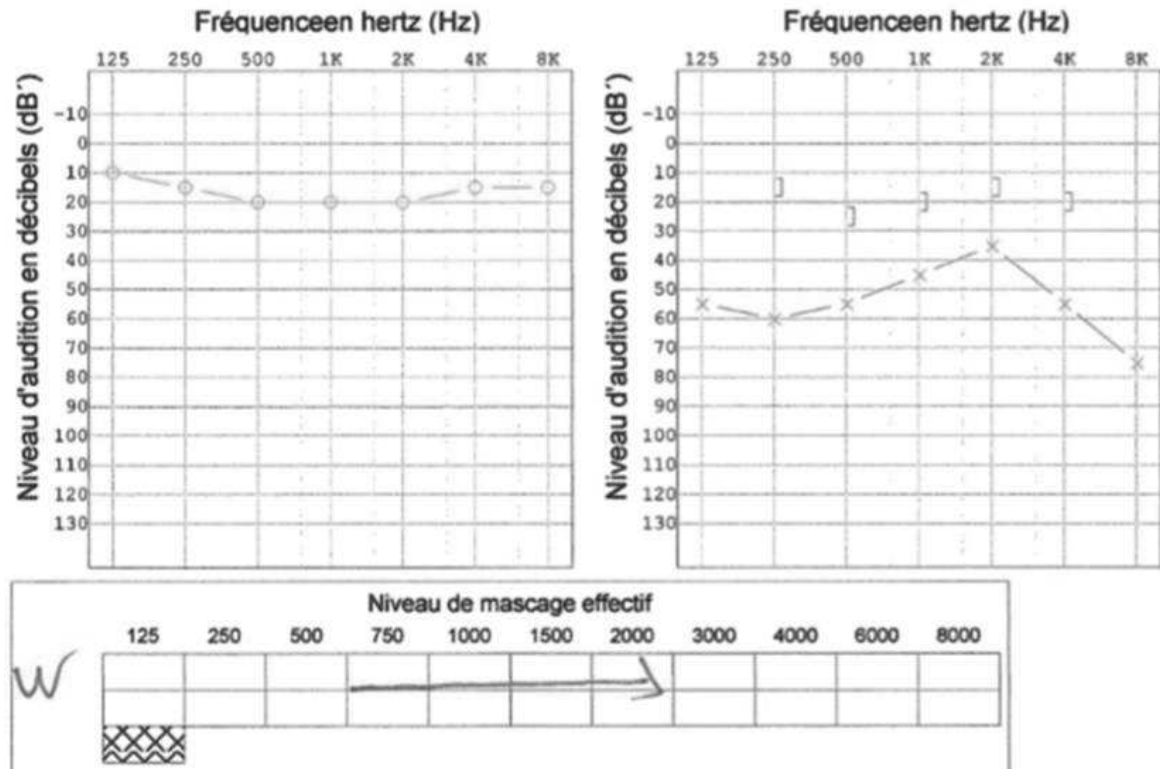


Figure 25 : Audiométrie réalisée 8 mois en post-opératoire

Courbe rouge : oreille droite, courbes bleues : oreille gauche, W = test de Weber, ° = audition en conduction aérienne droite, × = audition en conductionaérienne gauche, ] = audition en conduction osseuse gauche

3 semaines après le déficit vestibulaire, la patiente signale une accentuation de son hypoaccousie gauche. L'audiométrie met en évidence un cophose gauche.

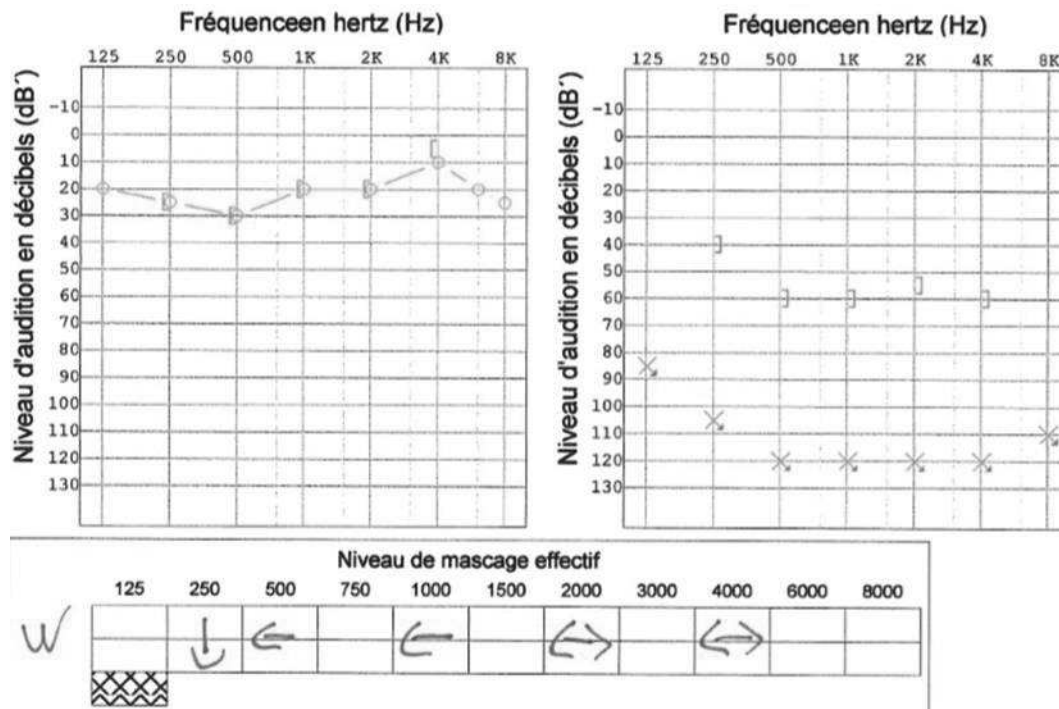


Figure 26 : Audiométrie réalisée à 9 mois post-opératoire

Le prélèvement d'oreille par écouvillonnage retrouve de rares bacilles gram négatifs et de rares colonies d'*Aspergillus fumigatus*. Une AG est alors organisée afin de réaliser des prélèvements multiples et profonds. Les analyses anatomopathologiques et mycologiques retrouvent à nouveau de l'*A. fumigatus*, y compris le curetage osseux, signant l'aspergillose invasive de l'os pétreux gauche.

Guidé par l'antifongogramme, un traitement per os par Vfend® 200mg/12h a été initié avec une surveillance du bilan hépatique hebdomadaire et un dosage de la voricazolémie à 10 jours de traitement.

Une scintigraphie aux polynucléaires marqués confirmait le processus infectieux du rocher par un net foyer de fixation en partie supérieure de la cavité.



**Figure 27:** Scintigraphie aux polynucléaires marqués du rocher gauche  
 Réalisée à 9 mois post-opératoire montrant un net foyer de fixation au niveau de la cavité d'évidement, a. coupe axiale, b. Coupe sagittale, C. coupe coronale

A peine 10 jours après l'introduction du traitement antifongique intraveineux, une évolution vers la granulation de la cavité est constatée. Après un mois de traitement, un écouvillonnage de contrôle est réalisé, la recherche d'aspergillus est négative.

La cavité s'est lentement épithélialisée nécessitant des soins locaux par Oflocet® sur mousse auriculaire et cautérisation à l'acide trichloracétique.

Après 3 mois de traitement, l'IRM montrait une régression de l'inflammation de l'oreille interne et des méninges et la scintigraphie aux polynucléaires marquées était revenue à la normale.

Le traitement antifongique a été arrêté au bout de 5 mois, il n'a pas été noté d'effet indésirable.

Le scanner post-thérapeutique met en évidence une ossification du canal semi-circulaire latéral gauche et du tegmen. L'oreille moyenne semble aérée.

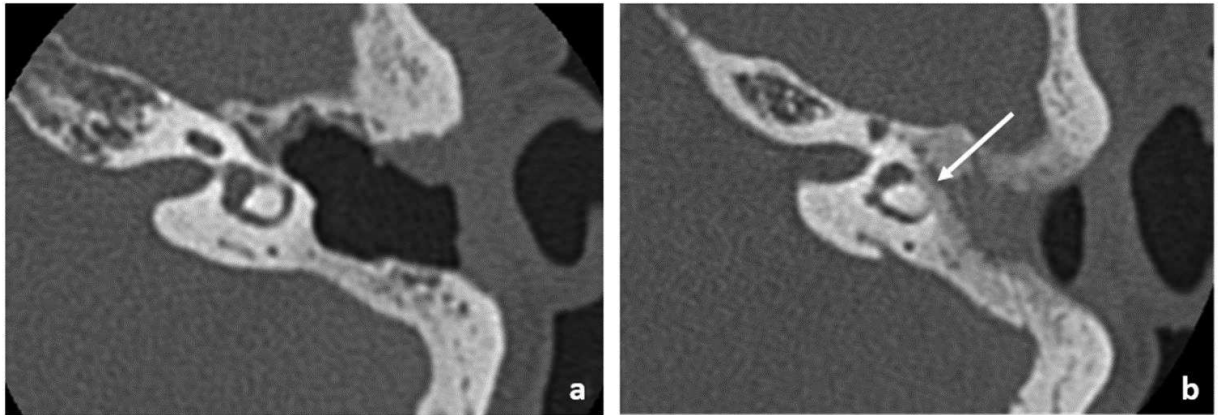


Figure 28 : Comparaison des coupes axiales du rocher gauche

a. scanner initial, b. scanner post thérapeutique, la flèche montre l'ossification du canal semi circulaire latéral

Les séquelles pour cette patiente sont lourdes, elle garde une cophose et aréflexie vestibulaire sans paralysie faciale. Il a nécessité une longue rééducation par de la kinésithérapie et un appareillage auditif par système Cross wifi.

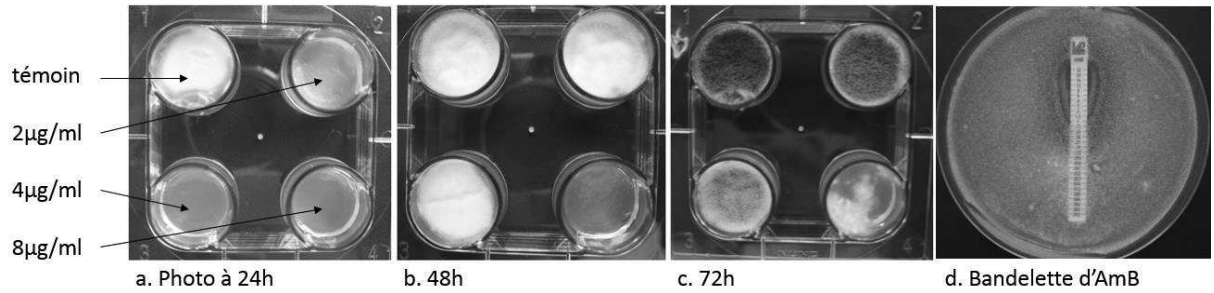
Avec un recul de 4 ans, la mycose n'a pas récidivé.



## ANNEXE 2: Première expérience in vitro

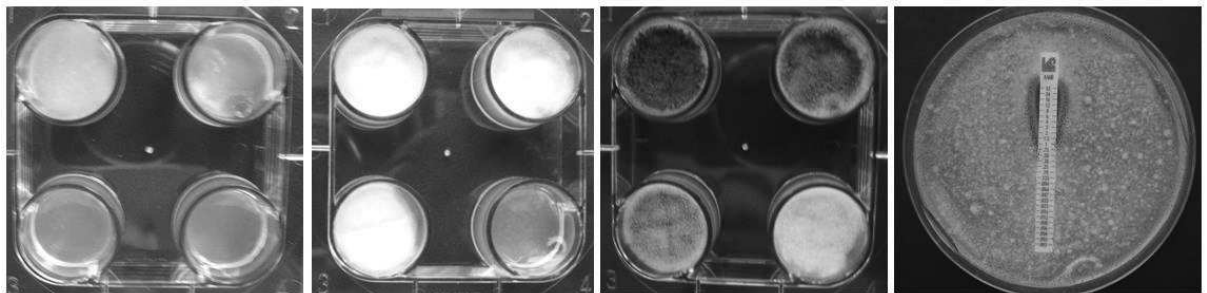
Isolat clinique n°1 : *A. niger*

CMI de la nystatine à 48h = 8µg/ml, CMI de l'amphotéricine B à 48h = 3µg/ml



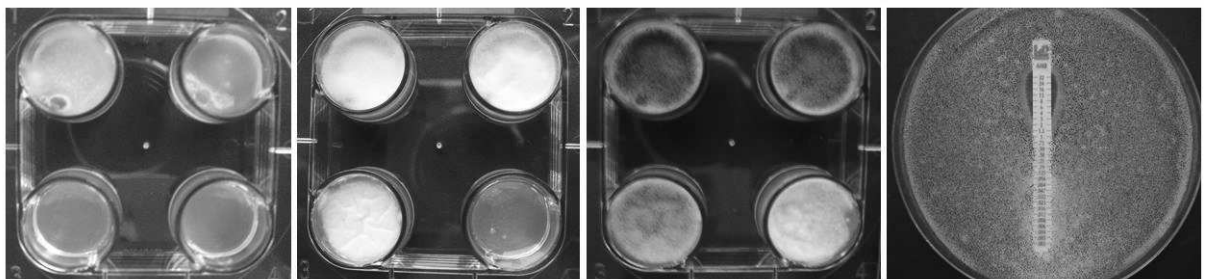
Isolat clinique n°2 : *A. niger*

CMI nystatine = 8, CMI AmB = 4



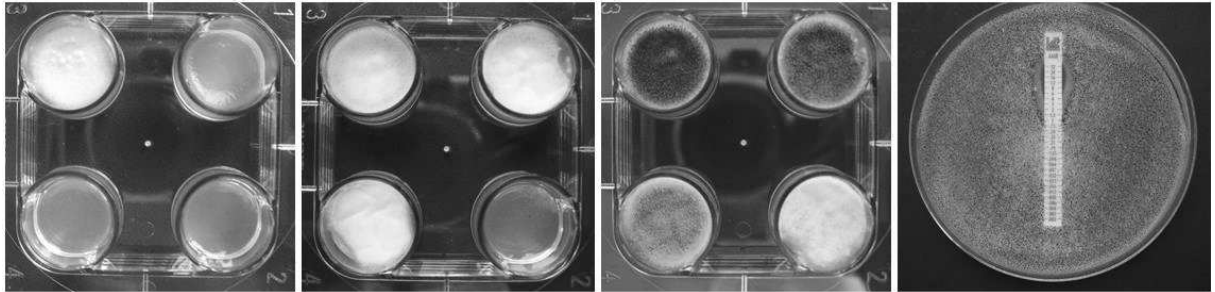
Isolat clinique n°3 : *A. niger*

CMI nystatine = 8, CMI AmB = 3



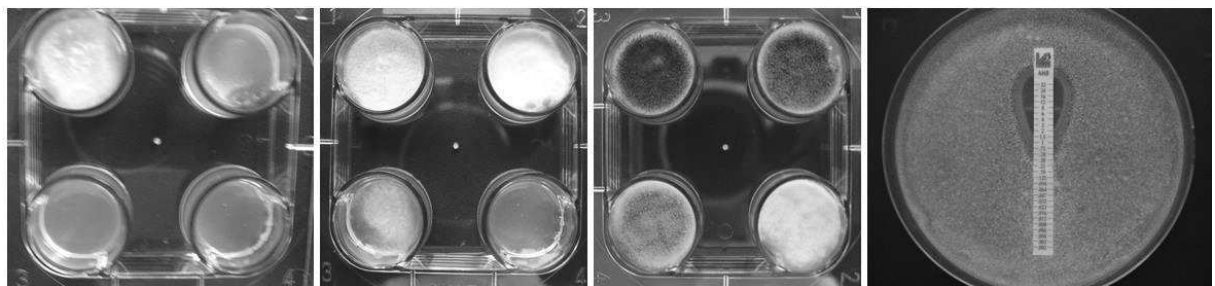
Isolat clinique n°4 : *A.niger*

CMI nystatine = 8, CMI AmB = 4



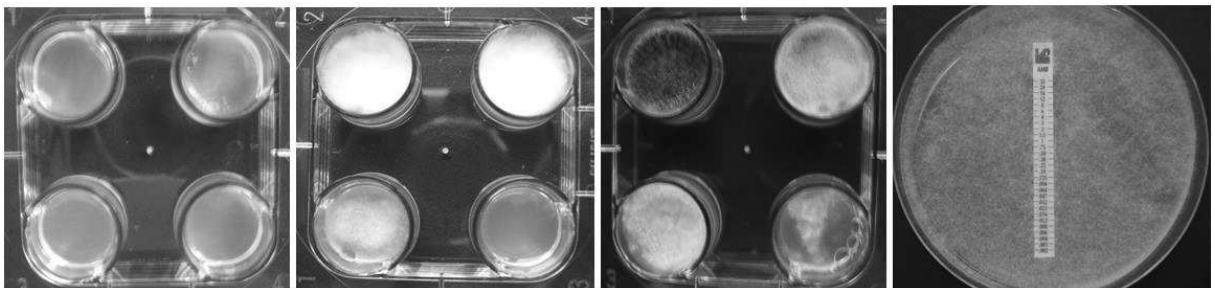
Isolat clinique n°5 : *A.niger*

CMI nystatine = 8, CMI AmB = 2



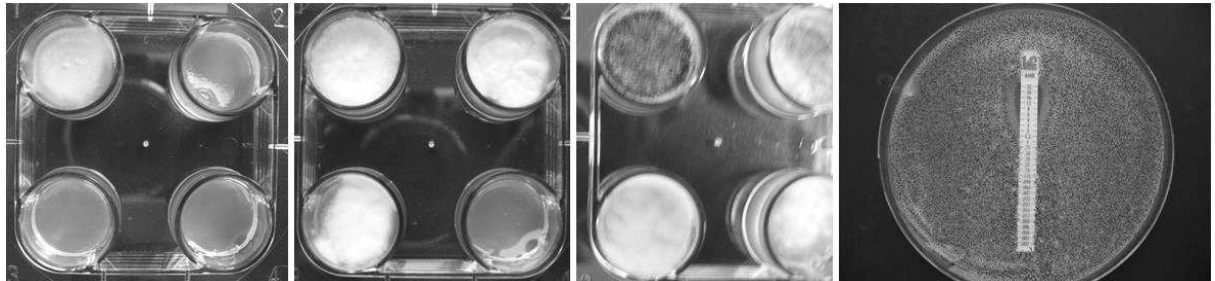
Isolat clinique n°6 : *A. flavus*

CMI nystatine = 8, CMI AmB > 32



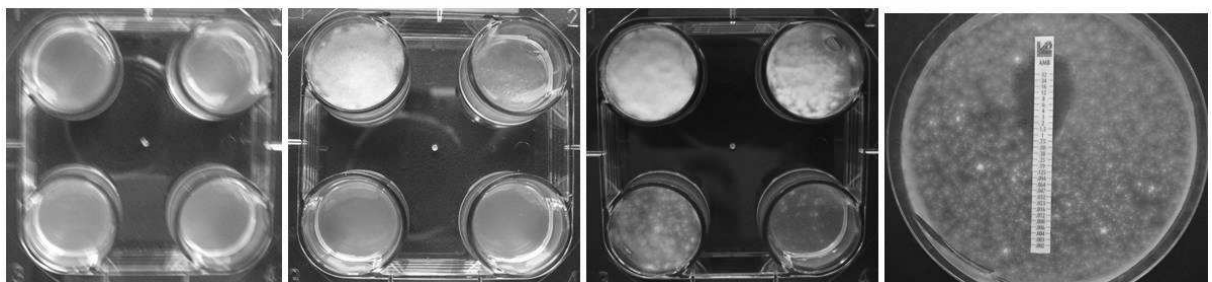
Isolat clinique n°7 : *A. niger*

CMI nystatine = 8, CMI AmB 3



Isolat clinique n°8 : *A. nidulans*

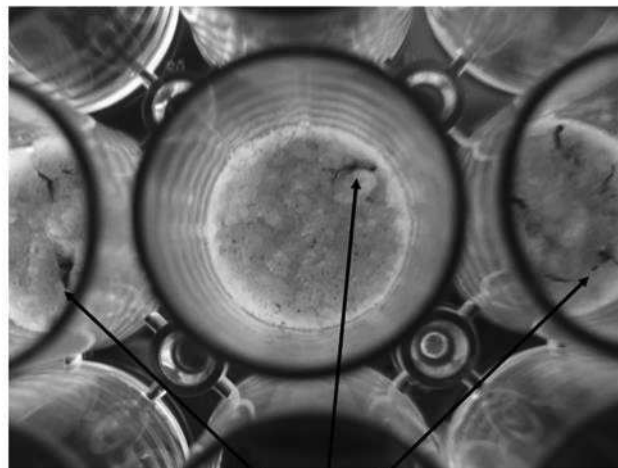
CMI nystatine = 4, CMI AmB = 0,75



## ANNEXE 3 : Deuxième expérimentation in vitro

Quelques étapes préliminaires ont été utiles avant d'établir la méthodologie de cette expérimentation. Nous avons tout d'abord essayé de diluer 16,7mg/ml de nystatine dans la gélose de Sabouraud. A cette haute concentration, la consistance du mélange était inhomogène à cause de la faible solubilité de la poudre de nystatine dans la gélose. Il était donc inutilisable en pratique. Néanmoins, ce mélange gélosé, contenant une concentration de nystatine égale à celle utilisée dans l'Auricularum®, n'a pas permis le développement fongique.

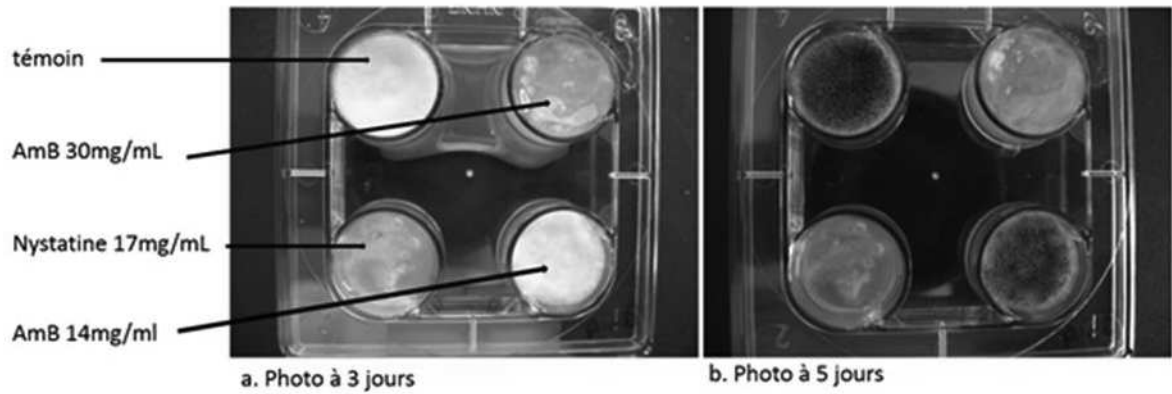
Nystatine diluée dans la gélose de Sabouraud à 16,7mg/ml



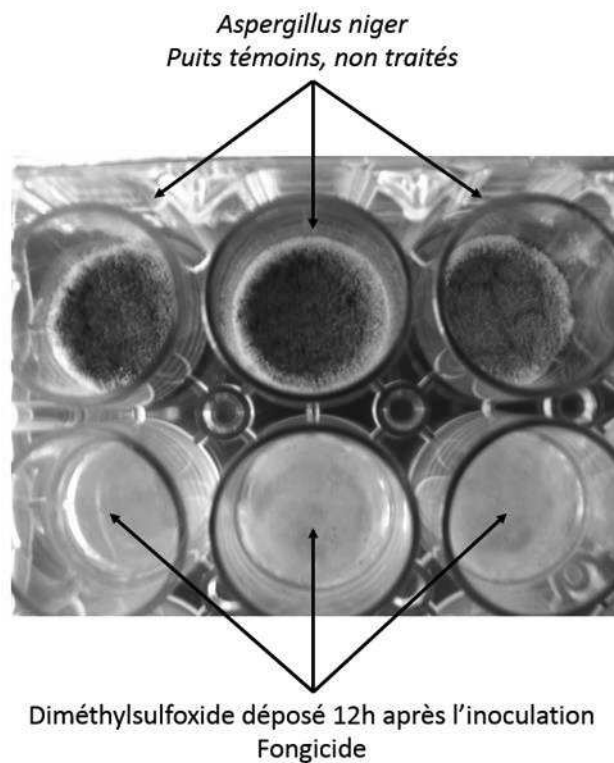
Aspergillus déposés lors de l'inoculation  
Croissance inhibée

Nous avons alors envisagé d'utiliser de la gélose de Sabouraud neutre, de l'inoculer par *Aspergillus* et de déposer 12 heures ensuite la solution de nystatine diluée dans le DMSO à la surface de chaque puit. A ce moment-là, un début de croissance fongique était déjà visible à

l'œil nu. Le DMSO, ou diméthylsulfoxyde, est le solvant utilisé habituellement pour diluer les substances hydrophobes. Nous avons réalisé cette même manipulation avec de l' AmB.



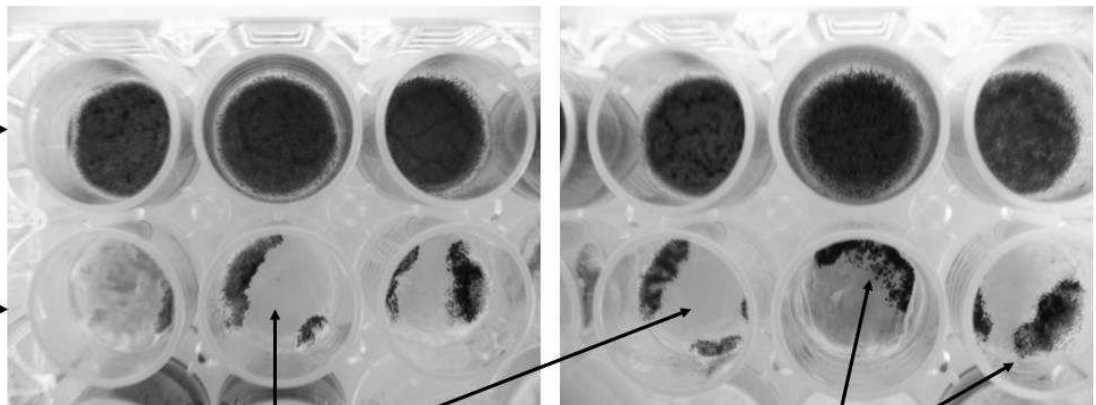
Le diméthylsulfoxyde a été utilisé seul pour tester l'absence d'effet inhibiteur de ce solvant sur la croissance fongique. Néanmoins, le DMSO pur s'est avéré fongicide.



Nous avons donc finalement dilué la nystatine dans l'eau pure. Environ 200 µl de cette solution ont été déposés sur chacun des 11 isolats 12 heures après l'inoculation par *Aspergillus*.

Solution aqueuse de nystatine 16,7mg/ml, déposé 12h après l'inoculation

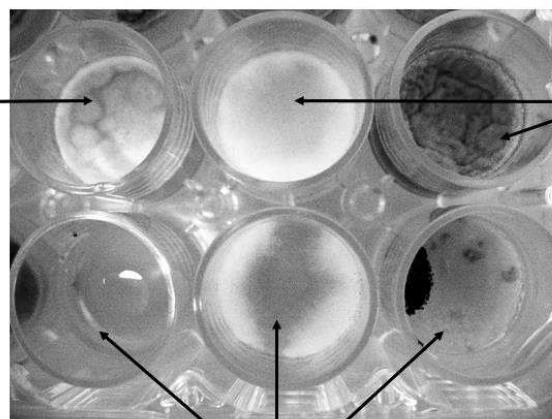
*Aspergillus Niger* témoins non traités



Inhibition de la croissance des spores en contact avec la solution

Croissance des aspergillus non recouverts par la solution

*Aspergillus nidulans*  
Puit témoin non traité



*Aspergillus flavus*  
Puits témoins non traité

Solution de nystatine à 16,7mg/ml  
Inhibition de la croissance

## ANNEXE 4 : Troisième expérimentation in vitro

Deuxième étape:

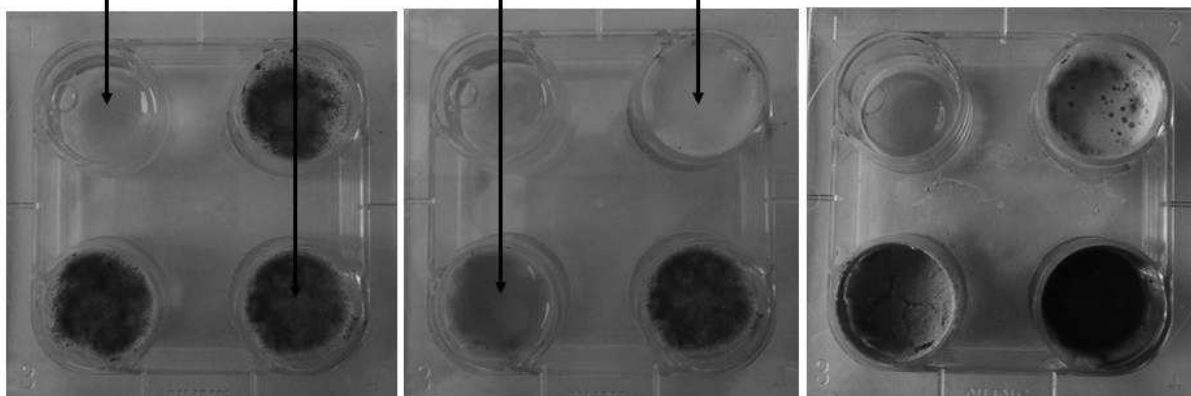
*Aspergillus niger*

Puit n°1 témoin: gélose de Sabouraud **non inoculée**

Puit n°4 témoin: *Aspergillus niger* non traité

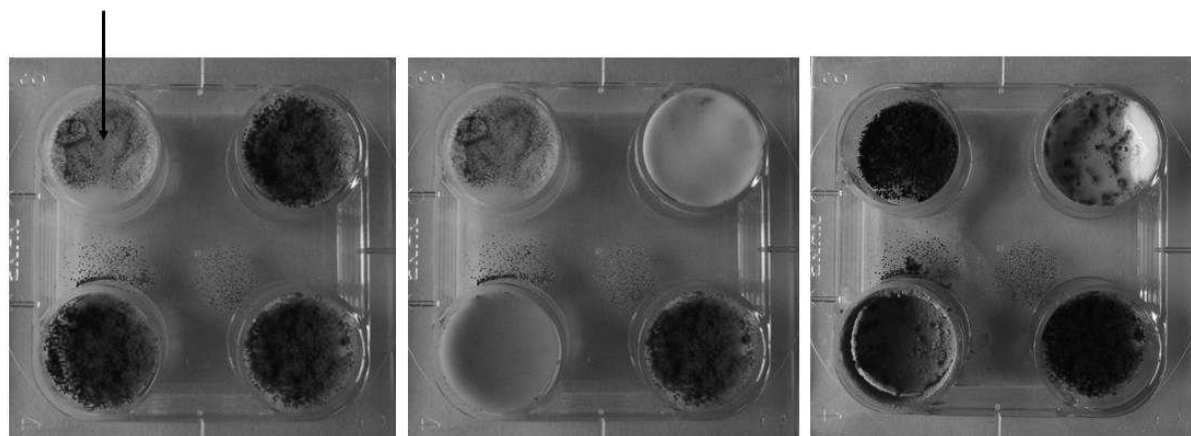
Puit n°3: traité par **Auricularum**® solution

Puit n°2: traité par **Fazol**® 2% émulsion

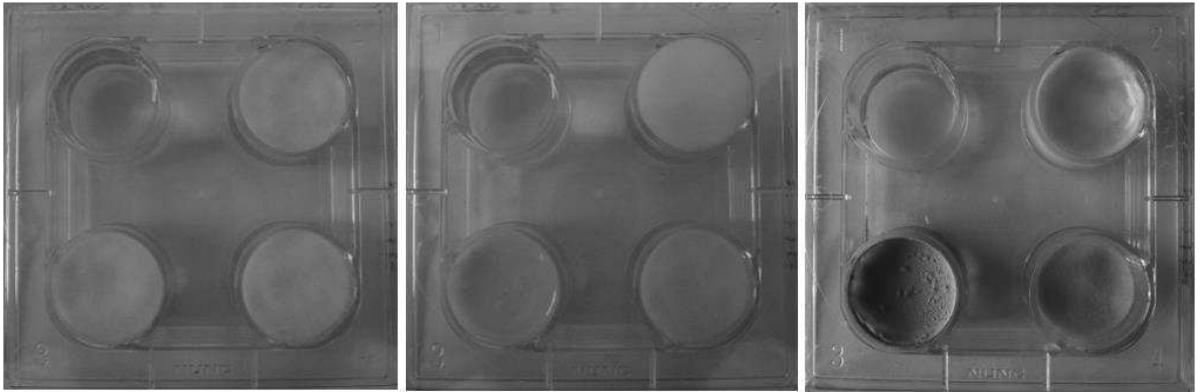


*Aspergillus niger*

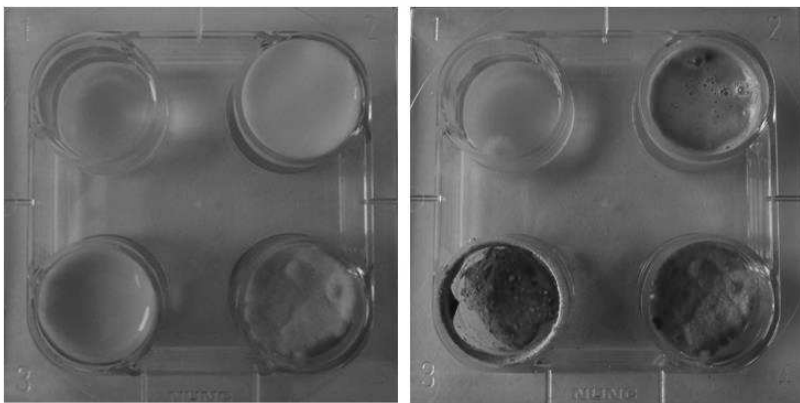
Puit témoin contaminé



*Aspergillus Flavus*



*Aspergillus nidulans*





# Otomycoses à *Aspergillus* : Etude rétrospective de dossiers, expérimentation *in vitro* et proposition d'un protocole thérapeutique

MOTS CLES : Otomycose ; *Aspergillus* ; Auricularum® ; Antifongiques

L'otomycose est une pathologie fréquente en ORL. Elle est le plus souvent bénigne mais peut s'avérer grave lorsqu'elle devient invasive. En France, un seul traitement est conditionné et à l'autorisation de mise sur le marché pour une administration intra-auriculaire dans ce contexte. Il s'agit de l'Auricularum® contenant de la nystatine. Nous nous heurtons très souvent à un échec de ce traitement vis-à-vis de *Aspergillus* sp. Le but de cette étude est d'établir un protocole de traitement de l'aspergillose d'oreille.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit, d'une part, d'une étude rétrospective analysant les dossiers de 47 patients suivis de 1995 à 2015 pour une otomycose à *Aspergillus* sp en relevant les données épidémiologiques, les symptômes, les traitements utilisés et l'évolution de la maladie.

D'autre part, nous avons mené une expérimentation *in vitro* afin de tester l'efficacité de l'Auricularum® sur des isolats d'*Aspergillus* prélevés chez ces mêmes patients.

**Résultats :** 47 patients ont présentés une otomycose à *Aspergillus* sp. 31 patients avaient des antécédents otologiques (66%), 9 patients avaient une perforation tympanique, 4 avaient une cavité d'évidement.

Le nombre de consultations était en moyenne de 11, et la durée moyenne de suivi était de 10 mois. 5 otomycoses se sont compliquées d'une exposition osseuse du conduit auditif externe, 3 d'une perforation tympanique, 1 d'une otomycose invasive avec labyrinthite. 16 patients présentaient une otomycoses aiguës traitée par Auricularum®, nous avons constaté 2 échecs du traitement (14,3%). 21 patients présentaient une otomycose chronique, nous avons constaté 19 échecs du traitement par Auricularum® (90%)

Parmi les traitements antifongiques locaux, 27% des cures de traitements polyéniques ont été efficaces, contre 63% des cures de traitements azolés. 12 patients ont bénéficié d'un traitement antifongique par voie générale et 4 d'une prise en charge chirurgicale.

*In vitro*, la nystatine avait une CMI > 4µg/ml vis à vis de tous les isolats cliniques d'*Aspergillus* testés. On constate une inhibition de la croissance aspergillaire de tous les isolats lorsqu'elle est utilisée à concentration équivalente à l'Auricularum®. L'Auricularum® solution est également efficace *in vitro* sur tous les isolats mais est difficile à appliquer sur les champignons hydrophobes.

**Conclusion :** L'Auricularum® semble un bon traitement de première intention des otorrhées « laiteuse ». Par contre, il est préférable d'avoir recours à un traitement local antifongique pur semi-liquide lorsque l'otomycose est avérée. Sur un tympan perforé, l'utilisation d'un traitement liquide sur mousse auriculaire diminue le risque d'ototoxicité. Le traitement per os adapté à l'antifongogramme est réservé aux otomycoses rebelles, compliquées ou invasives.