



Université Claude Bernard  Lyon 1



**ANNÉE 2019-2020 N° 224**

***OTITES EXTERNES NECROSANTES, EPIDEMIOLOGIE  
FACTEURS DE RISQUE DE RECHUTE***

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le **29 octobre 2020**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par  
**William, Jean Pierre Danjou, née le 08 avril 1991 à Besançon**

**Sous la direction du Professeur Tristan Ferry**



Faculté de Médecine et de Maïeutique  
Lyon Sud - Charles Merieux



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

2019-2020

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

## SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE  
LYON SUD - CHARLES MERIEUX  
BURILLON

Doyen : Carole

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
ET BIOLOGIQUES (ISPB)  
VINCIGUERRA

Directeur : Christine

UFR D'ODONTOLOGIE  
SEUX

Doyen : Dominique

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE  
READAPTATION (ISTR)  
PERROT

Directeur : Xavier

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE  
DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE  
SCHOTT

Directeur : Anne-Marie

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES  
MARCHI

Directeur : Fabien DE

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES  
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)  
VANPOULLE

Directeur : Yannick

POLYTECH LYON  
PERRIN

Directeur : Emmanuel

I.U.T. LYON 1  
VITON

Directeur : Christophe



OBSERVATOIRE DE LYON  
DANIEL

Directeur : Isabelle

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT  
MOUGNIOTTE  
ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain

**U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)**

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato – Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY - CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie

GIAMMARILE Francesco  
JOUANNEAU Emmanuel

KASSAI KOUPI Behrouz  
LANTELME Pierre  
LEBECQUE Serge  
LIFANTE Jean-Christophe  
LONG Anne  
LUAUTE Jacques  
PAPAREL Philippe  
PEYRON François  
PICAUD Jean-Charles  
POUTEIL-NOBLE Claire  
RIOUFFOL Gilles  
RUFFION Alain  
SALLE Bruno

reproduction

SANLAVILLE Damien  
SAURIN Jean-Christophe  
SERVIEN Elvire  
SEVE Pascal  
THOBOIS Stéphane  
TRONC François

Biophysique et Médecine nucléaire  
Neurochirurgie  
Pharmacologie Fondamentale, Clinique  
Cardiologie  
Biologie Cellulaire  
Chirurgie Générale  
Médecine vasculaire  
Médecine physique et Réadaptation  
Urologie  
Parasitologie et Mycologie  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie  
Urologie  
Biologie et Médecine du développement et de la

Génétique  
Hépatogastroentérologie  
Chirurgie Orthopédique  
Médecine Interne, Gériatrique  
Neurologie  
Chirurgie thoracique et cardio

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BACHY Emmanuel  
BARREY Cédric  
BELOT Alexandre  
BOHE Julien  
BOSCHETTI Gilles  
BREVET-QUINZIN Marie  
CHO Tae-hee  
CHOTEL Franck  
COTTE Eddy  
COURAND Pierre-Yves  
COURAUD Sébastien  
DALLE Stéphane  
DEMILY Caroline  
DEVOUASSOUX Gilles  
DISSE Emmanuel  
DUPUIS Olivier  
FRANCO Patricia  
GHESQUIERES Hervé  
GILLET Pierre-Germain  
HAUMONT Thierry  
LASSET Christine  
LEGA Jean-Christophe  
LEGER FALANDRY Claire  
LUSTIG Sébastien  
MOJALLAL Alain-Ali  
NANCEY Stéphane  
PASSOT Guillaume  
PIALAT Jean-Baptiste  
REIX Philippe  
ROUSSET Pascal  
TAZAROURTE Karim  
THAI-VAN Hung  
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra  
TRINGALI Stéphane  
VOLA Marco

Hématologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Réanimation urgence  
Gastro-entérologie Hépat.  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Neurologie  
Chirurgie Infantile  
Chirurgie générale  
Cardiologie  
Pneumologie  
Dermatologie  
Psy-Adultes  
Pneumologie  
Endocrinologie diabète et maladies métaboliques  
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
Physiologie - Pédiatrie  
Hématologie  
Biologie Cell.  
Chirurgie Infantile  
Epidémiologie., éco. Santé  
Thérapeutique – Médecine Interne  
Médecine interne, gériatrie  
Chirurgie. Orthopédique,  
Chirurgie. Plastique.,  
Gastro Entérologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie et Imagerie médicale  
Pédiatrie -  
Radiologie imagerie médicale  
Médecine Urgence  
Physiologies - ORL  
Anatomie et cytologie pathologiques  
O.R.L.  
Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National**

PIERRE Bernard

Cardiologie

**PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline**

Pr PERCEAU-CHAMBARD

**PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> Classe)**

BOUSSAGEON Rémy  
ERPELDINGER Sylvie

**PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE**

DUPRAZ Christian  
PERDRIX Corinne

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1<sup>ère</sup> Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2<sup>ème</sup> Classe)**

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie



JAMILLOUX Yvan  
KOPPE Laetitia  
PETER DEREK  
PUTOUX DETRE Audrey  
RAMIERE Christophe  
SKANJETI Andréa  
SUBTIL Fabien  
VISTE Anthony

Médecine Interne - Gériatrie  
Néphrologie  
Physiologie - Neurologie  
Génétique  
Bactériologie-virologie  
Biophysique. Médecine nucléaire.  
Bio statistiques  
Anatomie

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

BENEDINI Elise  
SUPPER Irène

### **PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANDRE Patrice  
ANNAT Guy  
BERLAND Michel  
CAILLOT Jean Louis  
CARRET Jean-Paul  
ECOCHARD René  
FLANDROIS Jean-Pierre  
LLORCA Guy  
MALICIER Daniel  
MATILLON Yves  
MOYEN Bernard  
PACHECO Yves  
SAMARUT Jacques  
TEBIB Jacques

Bactériologie – Virologie  
Physiologie  
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale  
Chirurgie générale  
Chirurgie Orthopédique  
Bio-statistiques  
Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière  
Thérapeutique  
Médecine Légale et Droit de la santé  
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention  
Orthopédiste  
Pneumologie  
Biochimie et Biologie moléculaire  
Rhumatologie



## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## Table des matières

Liste des Directeurs de l'université	2
Liste des Professeurs de l'université de la faculté Lyon Sud	3
Serment d'Hippocrate	7
Table des matières	8
Remerciements	9
Thèse	
Résumé	13
1 Introduction	15
2 Objectifs	16
3 Matériel et méthodes	17
4 Résultats	18
- A Résultats cliniques	18
- B Résultats paracliniques	22
a) Résultats microbiologiques	22
b) Résultats biologiques	25
c) Résultats radiologiques	26
- C Prise en charge	30
- D Gestes chirurgicales complémentaires	32
- E Rechutes	32
5 Discussion	37
6 Conclusion	43
7 Références	44
Article	48



## Remerciements :

Au président du jury,  
Monsieur le Professeur Christian Chidiac, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance sincère. Je suis honoré de rejoindre votre équipe.

Au directeur de thèse,  
Monsieur le Professeur Tristan Ferry, vous êtes un modèle de rigueur et d'expérience dans le domaine des maladies infectieuses. Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer et diriger cette thèse.

Aux membres du jury :  
Monsieur le Professeur Ceruse, merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail. Je serai honoré de travailler avec vous et vos équipes à l'hôpital de la Croix Rousse.

Monsieur le Professeur Stéphane Tringali, merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

À Monsieur Paul Chabert, ce serait outrageant de ne pas être honoré de ta présence et de ton regard jeune, pertinent et bienveillant.

A mes bambins :

A la mother et à sa volonté en bernant la contraception de m'avoir permis de fouler le jardin si tôt. Tous ces moments avec toi où l'amour d'une mère flotte et inonde les sens sont si singuliers et originaux. Ton authenticité implacable et ta folie familière sont les ciments de mes fondations psychiques.

Papa, cet être complexe et si vrai, au temps qui nous a été attribué sans yeux embués et à celui qui nous reste à partager avec le Cocon qui nous entoure.

A Mon pote/mafalda ce surnom qui nous relie depuis l'aube de tes 12 ans, au début incompris et répété de manière naïve devenu une république à la symbolique puissante et déplacée. La rigueur et l'hystérie du fond du temps, l'étrange réflexion « non mais t'inquiète c'est moi », une complicité hors pair qui malgré le temps survie au gré des grossesses. Je m'essouffle d'amour à l'idée de t'avoir à mes côtés, quelle prestigieuse et unique fraternité ! J'ose espérer que tu m'accorderas encore des 11/8.

A Maïté, la vie s'est réjouie de nous rassembler à Lyon. Après une épopée d'éducation accélérée et une tolérance franche du collier nous voilà dans le creux d'une main. Fier, comment ne pas l'être devant les prestations solaires qui coiffent la majorité de la jet set.

A Sarah, un amour sans faille non farouche.

A Yannick, aux envolées nocturnes et nos atomes crochus noctambules.

Aux cancre :

Martin, le diable foule ton cerveau d'ange et fait ressortir l'unique personne masculine qui m'accompagne dans toutes nos œuvres quotidiennes essentiellement hors couche. Tu es une âme non damnée et une intègre personne aux reliefs complexes et tortueux, douée d'écoute, dénuée de jugement et domptée de grâce. La dernière espèce de ton espèce.

Paul, esprit libre, audacieux, novateur, incurable, chattemite. Tu me fais l'immense plaisir de m'accompagner dans l'outrance, l'amour de la vie et de repousser les retranchements des mœurs. Une comparaison d'un être aussi rare obturerait les canaux reproducteurs d'une horde de souris.

Mehdi (le fin ?), l'étrange alchimie entre une frontalité qui déborde et une délicate finesse qui s'auto entretient en permanence. Les nouilles rempliront encore probablement de nombreux lacs vierges. Le fruit d'une rencontre entre la déchéance

du sixième et l'hilarité de deux énergumènes aboutissant à une frénésie asystole sans échappement possible de la ligne de base.

Marie, petite perle dès la naissance, amitié la plus ancienne indatable dans les amanites. Ta frimousse bercera toujours mon quotidien.

Pierre baptiste (et Atilza) : éternels fidèles et complices de mes envolées lyriques chroniques. Une source de lumière chaleureuse hors du commun.

Louis, épiphénomène lunaire si riche de sonorités et de ressources nocturnes. Une crème dans le royaume du pilou.

Mehdi (le moins *fin*), l'impatience de partager le donjon avec toi et de subir l'assouvissement de tes sportules chroniques.

Colin : grande figure emblématique de la pouponnière avec ta bouille mirifique, tu ravis un quotidien las de morosités éparses.

A mes co-internes : qui ont chaviré dans l'Empyréen : Antoine, Lucas, Nicolas, Gilles, Marie puis en réa (Thomas, Mael, Neven, Adrien, Laura) probablement plein d'autres.

François : merci pour ton ouïe fine, j'adore prendre le thé avec toi.  
Mélanie et Nicolas : la frénésie du début, merci.

A mes co-toreps figures emblématiques du mordor et du frimas, témoins de l'union sacré : Quentin le mal, Julie, Chloé, sophie, Victor, Hugo

A Narvalo : à cet bel être qui pardonne mon esprit ultracrédarianisme. Merci pour ton écoute adamantine et ta voix de stentor.

Quentin le bon : à nos heures d'imitation, un roya sans égal, une rencontre interstellaire sincère.

Gaëlle d'avoir subi chroniquement un esprit belliqueux et ostineux, une union digne d'une hiérogamie.

Aux équipes avec qui j'ai foulé la réanimation qui m'ont supporté et porté.  
A tous les autres oubliés non damnés.

Petite bête, l'immarcescible, mon amour igné.

L'épreinte initiale, puissante, insomnante et vraie a déversé et continue de faire suinter l'amour inépuisable qui m'habite comme un exutoire en ton sein.

M'enveloppant d'une aura radiante hors du commun, puisse cette lumière à l'étoffe bayadère nous donner raison en balayant le temps seul acteur de notre distance, cangue dont on se délivrera.

Je m'enivre de toi, tu incarnes une chronique déferlante qui rythme mes délicieux voyages, j'embarque avec toi sans maux dans les plus érubescentes voyages.

J'arrête de marivauder, je t'aime.

## Résumé

### Introduction

L'otite externe nécrosante est une infection grave de la base du crâne qui survient généralement chez les personnes âgées et/ou les patients diabétiques. Il existe peu de données dans la littérature sur la gestion thérapeutique de cette infection complexe des os et des articulations. Le but de notre étude était de déterminer les facteurs de risque de rechute.

### Matériel et méthodes :

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective dans un centre régional de référence pour la prise en charge des infections osseuses complexes (<http://www.crioac-lyon.fr>). Des cas consécutifs d'OEN sur la période 2006-2018 ont été inclus. Le diagnostic a été fait par otoscopie, complété par une imagerie dédiée. Les facteurs de risque de rechute ont été analysés à l'aide d'une analyse de survie par régression de Cox avec un Hazard Ratio (aHR) ajusté et la confection d'une courbe de Kaplan Meier.

### Résultats :

Parmi les 66 patients inclus (âge médian, 74 ans), la plupart étaient diabétiques (n=46, 72%), dont 35 (53%) sous insulinothérapie (hémoglobine glyquée moyenne, 8,3%) ; 10 (15%) souffraient d'arthrite temporomandibulaire, 10 (15%) de paralysie d'un nerf crânien, 2 (3%) de thrombophlébite cérébrale, et 2 (3%) d'abcès de contiguïté. Les prélèvements microbiologiques ont été obtenus soit lors d'une otoscopie avec un écouvillon (n=49, 74%), soit lors de biopsies chirurgicales (n=8, 12%) soit des deux techniques (n=3, 4%). Les cultures microbiologiques réalisées ont révélé la présence de *Pseudomonas aeruginosa* chez 44 patients (67 % ; tous sensibles à la ceftazidime



et à la ciprofloxacine). Cinq patients (7,5 %) présentaient une OEN fongique au départ (3 *Aspergillus flavus* ; 2 *Candida albicans*). Tous les patients ont été traités avec des antibiotiques, par voie orale et intraveineuse pour 60 d'entre eux (91 %), et 53 (80 %) ont reçu la combinaison initiale ceftazidime-ciprofloxacine. La durée moyenne du traitement aux antibiotiques était de 13 semaines. Une intervention chirurgicale ultérieure a été nécessaire chez 8 patients (12 %), dont 3 mastoïdectomies. Au cours d'un suivi médian de 27 mois, 16 patients ont connu une rechute avec *Pseudomonas aeruginosa* en culture chez 5 patients (31 %) et *Enterobacter cloacae* multirésistants chez 1 patient (6 %) motivant un traitement antibiotique supplémentaire pendant 21 semaines. Un score ASA élevé ou une complication endocrânienne constituaient un facteur de risque potentiel de rechute avec respectivement aHR 1,9 (IC, 0,9 à 3,9 ; P=0,07) et aHR 1,4 (IC, 0,4 à 4,9 ; P=0,6), respectivement. L'utilisation d'une combinaison d'antibiotiques tend à avoir un effet protecteur : aHR 0,3 (IC, 0,1 à 1,2 ; P=0,08). Le fait d'avoir une infection fongique au départ était le seul facteur de risque significatif de rechute : aHR à 4,1 (IC, 1,1 à 15 ; P=0,03).

Conclusion :

L'OEN est une grave principalement due (mais pas exclusivement) à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés et/ou diabétiques. Une infection fongique au diagnostic initial constitue un facteur de risque de rechute.

## 1. Introduction :

Décrite pour la première fois en 1959 (1) puis appelée par la suite « otite externe maligne » par Chandler (2) elle est actuellement renommée otite externe nécrosante (OEN). L'OEN est une infection osseuse grave qui complique parfois les otites externes et réalise une véritable ostéite de la base du crâne. Elle se développe à partir de la fissure de Santorini (jonction entre le cartilage et l'os du conduit auditif externe) à l'origine de la formation d'un polype sentinelle. Les patients sont généralement pauci-symptomatiques et la clinique se résume par un tableau associant une otorrhée et une otalgie résistant au traitement conventionnel d'une otite externe bénigne. Les signes généraux sont rares. Par son caractère invasif elle peut provoquer des paralysies des nerfs crâniens, des complications neuroméningées (thrombophlébite, méningite, abcès) ou des complications ostéo-articulaires (arthrite, ostéoarthrite). Elle affecte principalement les personnes âgées et diabétiques (3) et est favorisée par tout facteur d'immunodépression surajoutée (4)(5). Ces infections sont considérées comme étant quasi exclusivement dues à *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie invasive



habituellement non commensale de l'oreille mais qui peut parfois coloniser le conduit auditif externe. Cette colonisation est favorisée par des microtraumatismes, l'humidité et l'immunodépression. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments radio-cliniques. Il n'existe pas à ce jour de recommandations pour la prise en charge qui consiste actuellement en une bi-antibiothérapie prolongée composée d'une betalactamine anti-Pseudomonas et d'une fluoroquinolone associée à une correction des facteurs favorisants. La monothérapie dans une analyse rétrospective montrait plus de rechutes (6). Le traitement par oxygène hyperbare n'est pas recommandé (7) de même que la chirurgie en première intention (8).

Dans la littérature, peu d'articles décrivent les facteurs de risque et la prise en charge de l'OEN, alors qu'il s'agit d'une infection potentiellement grave (9)(10). Le diabète est un facteur de risque de développer une OEN (9) et ce pour différentes raisons : l'hyperglycémie chronique est responsable d'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles au niveau des sites de l'infection (11). La réponse Th17 impliquée dans le contrôle des infections fongiques est également diminuée (12) et la présence d'un pH plus basique dans le cérumen favoriserait la prolifération des pathogènes (13). De plus, la micro-angiopathie du conduit auditif externe chez les patients âgés et diabétiques favorise le développement de l'infection (14)(15).

## 2. Objectif de l'étude

Le but de notre étude était double :

- Décrire l'épidémiologie microbiologique, l'incidence et les caractéristiques cliniques de la population affectée par les OEN.
- Identifier les facteurs de risque de rechute lors de la prise en charge des OEN.

### 3. Matériels et méthodes

Nous avons inclus tous les cas consécutifs d'OEN de 2006 à 2018 du centre hospitalier universitaire de Lyon. Les dossiers ont été sélectionnés après une requête réalisée par le département d'informatique médicale (DIM) avec les mots clés suivants « otite externe maligne » ou « pétrosite » ou « otite externe nécrosante » ou « otite externe ». Le diagnostic d'OEN était retenu devant une clinique évocatrice : otorrhée, otalgie persistante, présence d'un polype sentinelle à l'otoscopie, échec d'un traitement bien conduit d'une otite externe et/ou la mise en évidence à l'imagerie (TDM ou IRM) d'une ostéolyse de la base du crâne. En l'absence de ces derniers critères, les patients n'étaient pas inclus. Nous avons recueilli dans les dossiers les données épidémiologiques, la présentation clinique, le score ASA (American Society of Anesthesiologists), le score de Charlson, les données microbiologiques et le type de prélèvement utilisé, la stratégie anti infectieuse adoptée (posologies, choix des thérapeutiques, modalités d'administration), les effets indésirables des traitements en utilisant les critères imputabilité extrinsèque et chronologique et le suivi à long terme après l'inclusion. La rechute était définie par une recrudescence des symptômes et/ou l'apparition de nouvelles images à l'imagerie témoignant d'un processus infectieux évolutif.

Nous avons calculé ensuite pour chaque variable la moyenne ou la médiane en fonction de la donnée avec calcul respectif de l'écart type et du premier et troisième quartile [Quartile 1 ; Quartile 3].

Les facteurs de risque de rechute ont été identifiés en utilisant la méthode statistique de régression de Cox avec analyse univariée avec le calcul des Hazard Ratio ajustés (aHR) et la construction d'une courbe de Kaplan Meier.

## 4. Résultats

### A) Résultats cliniques

Nous avons sélectionné 158 dossiers, et finalement 66 d'entre-eux ont été inclus entre 2006 et 2018. Les caractéristiques des patients, la présentation clinique et les complications sont décrites dans le tableau 1. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de 69,5 jours. L'âge médian était de 74 ans [70 ;81] (valeurs extrêmes 30 et 99 ans), il y avait 44 hommes et 22 femmes. L'IMC moyen était à 27 kg/m<sup>2</sup>. 46 patients étaient diabétiques (72%) avec une Hb1AC médiane à 8% [7,2 ;9,4] ; 35 (53%) patients étaient sous insulinothérapie. Neuf patients étaient immunodéprimés : six sous corticothérapie au long cours, deux sous chimiothérapie et un patient atteint du VIH stade classant SIDA. Les scores ASA (American Society of Anesthesiologists) et Charlson moyens étaient respectivement à 2 [2;3] et 6 [4 ;8].

A la découverte du diagnostic, cliniquement, les patients présentaient classiquement une otorrhée (n=58, 87%) associée à une otalgie (n=57, 86%). Deux patients seulement avaient de la fièvre. L'examen otoscopique mettait en évidence un polype sentinelle dans 57% (n=38) des cas (figure 1, figure 2).



Figure 1. Polype sentinelle visible en otoscopie.

Source : <https://thoracotomie.com/2016/06/27/otite-otalgie-otorrhee-et-otorragie/>



Figure 2. Polype sentinelle visible en otoscopie. Photo prise en per opératoire lors d'une otoscopie par le chirurgien.

On retrouve des complications neurologiques, articulaires et des complications endocrâniennes toutes de contiguïté.

Il s'agissait essentiellement de paralysie des nerfs crâniens par envahissement de la base du crâne  $n=10$  (15%) avec une atteinte isolé du nerf VII ( $n=6$ ) et du nerf X ( $n=1$ ); une atteinte conjointe des nerfs IX et XII ( $n=1$ ) ; une atteinte conjointe des nerfs V, VII, XI, X ( $n=1$ ); et une atteinte isolé du nerf mentonnier( $n=1$ ).

On dénombre 2 (3%) thrombophlébites cérébrales à la prise en charge et 2 (3%) abcès sous périostés de contiguïté.

Dix patients (15%) ont eu une arthrite temporo-mandibulaires de contiguïté. Deux patients ont développé un abcès (situés dans la caisse du tympan). On dénombre une seule méningite à Entérovirus contemporaine du diagnostic, il ne s'agit pas d'une complication à proprement parlé de l'OEN.

Un patient est décédé d'une candidémie sur voie veineuse centrale au cours de l'hospitalisation.

On totalise en tout 3 décès (4%).

Tableau 1. Présentation clinique et complications des patients (n=66)

Caractéristiques	N (%)
Homme	44 (66)
IMC > 25	33 (51)
Diabète	46 (72)
Diabète insulino-dépendant	35 (53)
Présentation clinique :	
Fièvre	2 (3)
Otorrhée	58 (86)
Otalgie	57 (85)
Polype sentinelle	38 (57)
Complications :	
Paralysie nerf crânien	10 (15)
Abcès	2 (3)
Thrombophlébite	2 (3)

## B) Résultats paracliniques :

### a. Résultats microbiologique (tableau 2 et figure 3) :

Le diagnostic microbiologique était réalisé majoritairement par aspiration profonde sous microscope des écoulements purulents sans désinfection au préalable avec analyse bactériologique lors de la consultation (n=49, 74%). Pour 8 d'entre eux (n=12%) notamment en cas d'exposition osseuse (et de doute diagnostique avec une pathologie néoplasique), les patients bénéficiaient d'une biopsie exérèse dédiée au bloc opératoire. 3 (4%) patients ont bénéficié des deux techniques.

Les prélèvements sont revenus essentiellement positifs à *Pseudomonas aeruginosa* (n=44, 67% tous sensibles au ceftazidime et à la ciprofloxacine). D'autres bactéries pathogènes ont été mises en évidence : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (n=3), des entérobactéries pathogènes (associées dans 100% des cas à des prélèvements également positifs à *Pseudomonas aeruginosa*) : *Citrobacter koseri* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1) et à *Enterobacter cloacae* (n=1). Mais aussi d'autres bacilles gram négatifs non fermentants dont *Achromobacterium xyloxydans* (n =1) associé à *Brevibacterium luteolum* (n=1) et une unique OEN avec un *Streptococcus pneumoniae* en culture (n=1).

On dénombre trois prélèvements polymicrobiens (*Pseudomonas aeruginosa* associé soit avec *Staphylococcus aureus*, soit avec *Citrobacter koseri* et *Proteus mirabilis* soit avec *Enterobacter cloacae*).

Vingt-cinq des 66 prélèvements retrouvaient des germes contaminants (décrit dans le tableau 3) considérés initialement comme non pathogènes : staphylocoques à

coagulase négative (SCN) n=21, *Corynebacterium spp.* n=5 avec *C. amycolatum* n=3, *C. propinquum* n=1, *C. mucifaciens* n=1, *Candida non albicans* n=4. Sur ces 25 prélèvements 17 revenaient également positifs à *Pseudomonas aeruginosa*.

Neuf prélèvements étaient stériles en culture (9/66, 13,6%) dont 5 chez des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable en médecine de ville.

Ces neuf patients dont les prélèvements ne retrouvent pas de *Pseudomonas aeruginosa* ont bénéficié d'une antibiothérapie au préalable active sur cette bactérie (ciprofloxacine n=4, levofloxacine n=1, ofloxacine auriculaire n=4).

A la prise en charge initiale, chez 9 patients, on retrouve des pathogènes fongiques : *Aspergillus flavus* (n=3), *Candida albicans* (n=1) et *Candida parapsilosis* (n=5). Dans la plupart des cas (8/9) il s'agissait de co-infections essentiellement avec *Pseudomonas aeruginosa* (n=5). Dans 5 cas sur 9, le champignon avait été considéré comme pathogène et motivait un traitement par antifongique.

Six patients (1%) n'ont pas eu de prélèvement microbiologique.

Tableau 2. Pathogènes retrouvés dans les prélèvements auriculaires.

Pathogènes	Nombre de cultures positives
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
<i>Staphylocoque aureus</i>	3
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Achromobacters xyloSIDANS</i>	1
<i>Brevibacterium luteolum</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1

Polymicrobiens  
*Aspergillus flavus*  
*Candida albicans*  
*Candida parapsilosis*

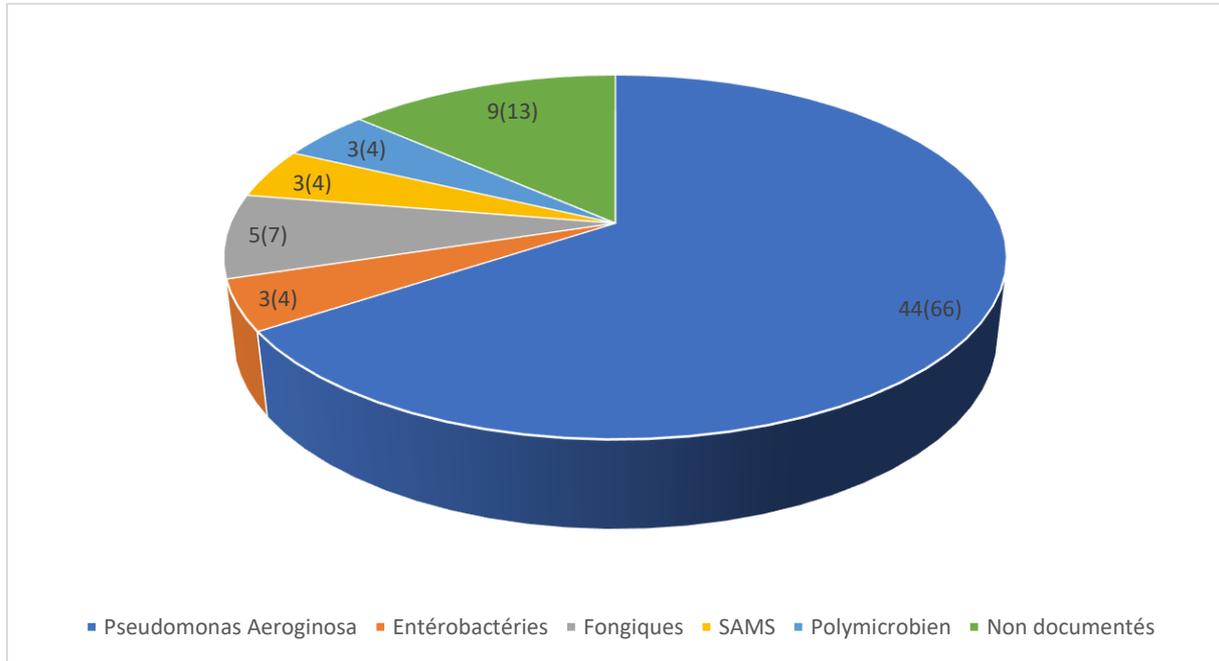


3  
 3  
 1  
 5

Tableau 3. Germes non pathogènes retrouvés dans les prélèvements auriculaires.

Pathogènes	Nombre de cultures positives
Staphylocoques à coagulase négative	21
<i>Corynebacterium spp.</i>	6
<i>C. amycolatum</i>	3
<i>C. propinquum</i>	1
<i>C. mucifaciens</i>	1
Candida non albicans	4

Figure 3. Répartition des pathogènes retrouvés dans les prélèvements auriculaires n (%)



### b. Résultats biologiques

La CRP était dosée chez 62 patients (94%). Elle était positive (seuil supérieur à 5 mg/L) chez 40 patients (65%) avec une moyenne à 22 mg/L ( $\pm 8,4$ ).

Les dosages (n=3) de voriconazole étaient dans la cible thérapeutique entre 1,5 et 5 mg/L.

### c. Résultats radiologiques

Au diagnostic, 59 patients (86%) ont bénéficié d'une TDM (tomodensitométrie) qui retrouvait une ostéolyse dans 83% des cas (n=49) essentiellement au niveau de l'os tympanal.

Dix TDM réalisées chez 10 patients (5,9%) se sont révélées normales. Parmi ces derniers, lorsque la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technétium 99 ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) étaient réalisées, elles décelaient systématiquement des anomalies non visibles au TDM.

L'IRM cérébrale réalisée chez 25 patients retrouvait dans tous les cas des anomalies.

Un PET (tomographie par émissions de positons) scanner a été réalisé chez 7 patients et retrouvait des anomalies chez 6 patients.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez 20 patients, celle-ci a retrouvé une hyperfixation pathologique chez 19 malades et s'est révélée normale chez un patient chez qui le TDM mettait en évidence une ostéolyse.

Des exemples d'atteintes radiologiques d'OEN sont décrites dans les figures 4, 5, 6, 7 et 8.



Figure 4. TDM coupe axiale fenêtre osseuse en passant par les rochers. Otite externe nécrosante gauche avec ostéomyélite envahissant le foramen jugulaire droit et le nasopharynx (flèches blanches) avec ostéolyse du clivus (flèches noires). (16)

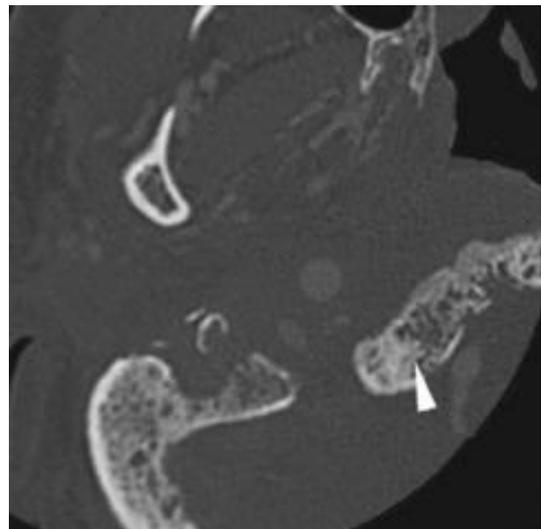
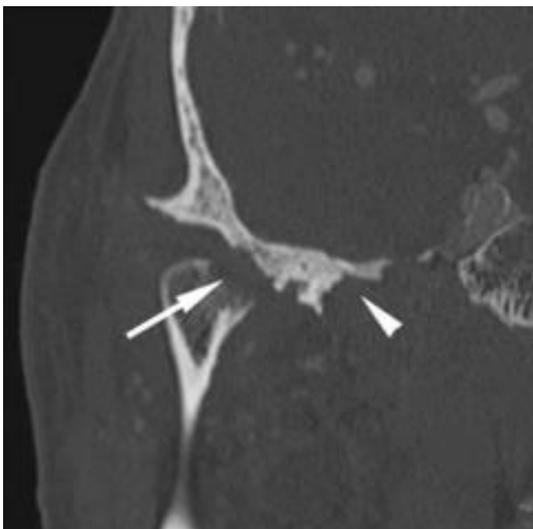


Figure 5 et 6. TDM des rochers en coupe frontale et transversale. Ostéolyse de l'articulation temporo mandibulaire droite (flèches banches). Ostéolyse de l'os tympanal avec aspect mité de l'apophyse basilaire de l'os occipital et du trou styломastoiđien (tête de flèche blanche).(17)



Figure 7. TDM axiale montrant une extension de l'OEN avec érosion de l'articulation temporo-mandibulaire avec atteinte du condyle mandibulaire (flèche blanche).(18)

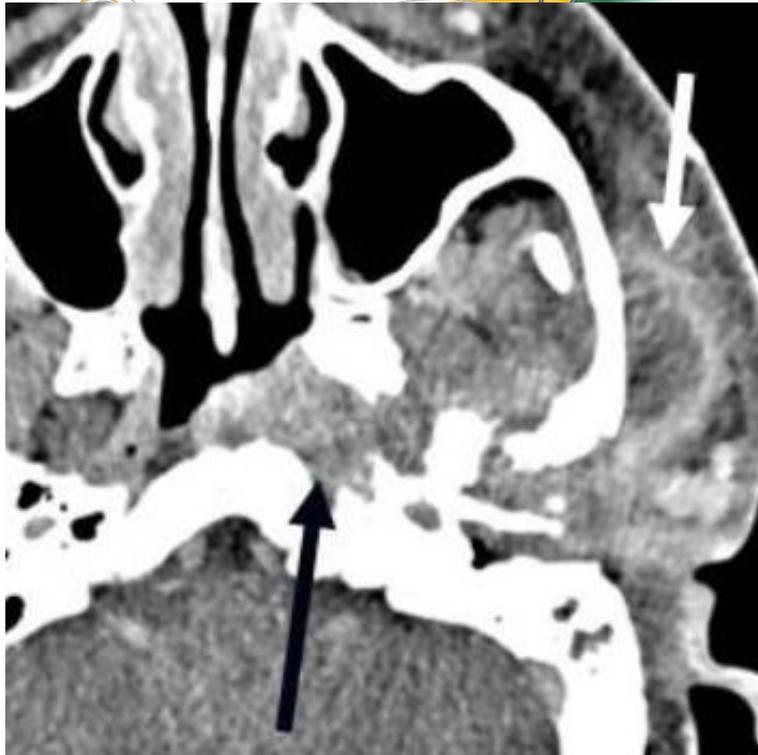


Figure 8. TDM coupe axiale avec injection de produit de contraste. OEN avec extension antérieure au nasopharynx (flèche noire) et présence d'un abcès au niveau de l'espace masticatoire dans le muscle masséter (flèche blanche). (18)

### C) Prise en charge



Faculté de Médecine et de Maïeutique  
Lyon Sud - Charles Mérieux



Nous ne disposons pas dans notre centre de protocole dédié. L'antibiothérapie est détaillée dans le tableau 4.

L'antibiothérapie initiale était composée d'une bithérapie (n=63, 95%) par beta-lactamine intraveineuse (IV) et une fluroquinolone per os (PO) pendant 6 semaines relayée par une monothérapie par fluroquinolone PO pour une durée totale effective de traitement de 6 semaines. La majorité des patients bénéficiait d'une antibiothérapie par voie IV (n=60, 91%). Les modalités d'antibiothérapie sont détaillées dans le tableau 3.

L'antibiothérapie probabiliste était secondairement adaptée à l'antibiogramme. Dans notre étude, la durée moyenne d'antibiothérapie par betalactamine était de 9,9 semaines avec une médiane à 7,5 [6 ;11]. La durée moyenne d'antibiothérapie totale était de 13,3 semaines avec une médiane à 10 [6 ;14]. La durée moyenne de la monothérapie lorsque celle-ci était réalisée en relais de la bithérapie (n=28, 42%) était de 7 semaines avec une médiane à 6 [4 ;9,5]. Une antibiothérapie en topique par ofloxacine était réalisée chez 43 patients (65%) avec une durée moyenne de prescription de 5 semaines.

#### a) Pour les OEN à autres germes que *Pseudomonas aeruginosa* :

- Les différentes OEN à *Staphylococcus aureus* (tous sensibles à la méticilline) (n=3) ont bénéficié des antibiothérapies suivantes :
  - clindamycine PO (2,4 g/jour) associée à de la cloxacilline IV (100 mg/kg/jour) pendant 25 semaines.
  - clindamycine PO (2,4 g/jour) associée à de la teicoplanine IV pendant 7 semaines.

- 
- piperacilline IV (12 g/jour) associée à de la clindamycine PO (2,4g/jour) pendant 13 semaines devant une infection associée à *Pseudomonas aeruginosa*.

- Les OEN polymicrobiennes à *Pseudomonas aeruginosa* et entérobactéries (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri* et *Enterobacter cloacae*) mais aussi les OEN à bacilles gram négatifs non fermentant autres que *Pseudomonas aeruginosa* ont bénéficié d'une antibiothérapie par ceftazidime et ciprofloxacine.
- L'OEN à pneumocoque a bénéficié d'une antibiothérapie par :
  - ceftriaxone IV(2 g/jour) et clindamycine PO (1,8 g/jour) puis amoxicilline PO (6 g/jour) et clindamycine PO (1,8 g/jour).

b) Pour les OEN fongiques :

- Les OEN à la prise en charge initiale à *Aspergillus flavus* (n=3) ont bénéficié d'un traitement par :
  - voriconazole IV (4 semaines) puis PO (6 semaines).
  - voriconazole IV (7 semaines) puis PO (8 semaines).
  - voriconazole IV (2 semaines) puis PO (9 semaines).
- La durée moyenne de traitement était de 12 semaines.

Tableau 4 Modalités des traitements anti-infectieux.



Antimicrobien	Patients n(%)	Posologie (g/L) n = moyenne	Modalités IV (%) PO (%)
Ceftazidime	53 (80)	4,9	IV (100)
Ciprofloxacine	58 (87)	1,1	IV 32 (55) PO 45 (77)
Piperacilline/Tazobactam	7 (10)	11,4	IV (100)
Cefepime	3 (4)	5,3	IV (100)
Meropenem	3 (4)	3	IV (100)
Voriconazole	3 (4)	0,4	PO (100)
Fluconazole	2 (3)	0,2	PO (100)

D) Effets indésirables des chimiothérapies anti-infectieuses :

Dix-sept patients ont présenté des effets indésirables, aucun n'a entraîné le décès. On dénombre : bactériémie liée au Piccline (n=1), candidémie liée au Piccline (n=1), insuffisance rénale immuno-allergique (n=3), tendinopathies/arthralgies secondaires aux fluoroquinolones (n=3), toxidermies graves type DRESS (n=1) et non grave (n=1), troubles digestifs (2), neutropénies sous ceftazidime (n=2), confusion (n=1), cytolyse hépatique (n=1).

E) Gestes chirurgicaux complémentaires réalisés :

Huit patients ont eu recours à un geste chirurgical complémentaire : 3 mastoïdectomies, 2 pétrectomies, 2 lavages articulaires, 1 fraisage du conduit auditif externe. Les motivations du débridement chirurgical étaient des défauts osseux résiduels ou pour diminuer l'inoculum.

F) Rechutes :

#### a. Description des rechutes



Sur une période de suivi médiane de 27 mois, on observe 16 rechutes (24%) sur les 66 patients. La durée médiane de rechute était à 11 semaines [7 à 16]. Le score ASA était plus élevé dans le groupe des OEN qui ont rechuté (ASA moyen à  $2,3 \pm 0.5$ ) comparé au groupe non rechuteur (ASA moyen à  $2 \pm 0.7$ ). On retrouvait du *Pseudomonas aeruginosa* dans 5 cas sur 16. Nous avons eu 3 rechutes avec un pathogène fongique comme documentation initiale (2 OEN à *Aspergillus flavus* et une OEN à *Candida albicans*). Pour ces patients, les récurrences comportaient : (i) une persistance de l'*Aspergillus flavus* avec une co-infection à *Enterobacter cloacae* ; (ii) une persistance isolée de l'*Aspergillus flavus* ; et (iii) absence de documentation mise en évidence pour la troisième. Les symptômes principaux étaient une réapparition d'une otorrhée isolée (6/16) ou d'une otalgie isolée (6/16) ou l'association des deux pour 3 patients. On recourait essentiellement à la TDM avec injection de produit de contraste et ou à la scintigraphie pour étayer le diagnostic de rechute. Ces derniers ont montré dans 100% des cas des anomalies. Un PET scanner a été réalisé et retrouvait également des anomalies. Sur les onze scanners réalisés, trois patients présentaient une thrombophlébite cérébrale. La description des rechutes est détaillée dans le tableau 5.

Tableau 5. Caractéristiques des rechutes. (n=16)

Faculté de Médecine et de Maléarique  
Charles Merieux

Imagerie Anormale présente (+)/Absente(-)



Patients (n=16)	Délai rechute mois	Clinique	Complications	Imagerie Anormale présente (+)/Absente(-)	Germe initial	Prélèvement rechute	Germe(s) récidive(s)	Antibiothérapie lors de la rechute
1	49,5	otalgie	0	Scinti +	0	Écouvillon	<i>Achromobacter xylooxidans</i>	amoxicilline/clavulanique et ciprofloxacine
2	24	otorrhée	0	TDM + Scinti +	0	Écouvillon	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/ciprofloxacine
3	2,5	otorrhée	0	ND	0	Écouvillon	ND	ceftazidime/ciprofloxacine
4	2	otalgie	0	TDM + Scinti +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	0	ceftazidime/ciprofloxacine
5	2,7	otorrhée	0	ND	<i>Aspergillus flavus</i>	Biopsie	<i>Enterobacter cloacae BMR Aspergillus flavus</i>	meropenem/fosfomycine voriconazole
6	1,2	otorrhée otalgie	0	TDM + Scinti +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Biopsie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> intermédiaire à la ciprofloxacine	ceftazidime/ciprofloxacine
7	9,2	otalgie	0	TDM +	<i>Candida albicans</i> <i>S. aureus</i>	Biopsie	ND	ceftazidime/ciprofloxacine
8	1,8	otorrhée	TPH	TDM + Scinti +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	0	ceftazidime/ciprofloxacine
9	22,2	NR	0	TDM +	0	Biopsie	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/ciprofloxacine
10	3,6	otorrhée otalgie	0	TDM +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	0	meropenem/ciprofloxacine
11	1,7	otorrhée	0	TDM + Scinti +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	meropenem/fosfomycine
12	2,2	otalgie	TPH	TDM + PET TDM +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilline/tazobactam/ciprofloxacine
13	1,5	otorrhée otalgie	0	TDM + Scinti +	<i>Aspergillus flavus</i>	Biopsie	<i>Aspergillus flavus</i>	voriconazole
14	4,7	otalgie	0	ND	0	Écouvillon	<i>Candida albicans</i>	fluconazole
15	3,7	otalgie	0	ND	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	ND	ceftazidime/ciprofloxacine
16	3,5	otorrhée	TPH	TDM +	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Écouvillon	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidime/ciprofloxacine

Abréviations : Scinti : scintigraphies osseuses aux diphosphonates marqués au Technétium 99 TDM, tomодensitométrie, TPH : thrombophlébite, ND : non disponible

b. Identification des facteurs de risque de rechute avec calcul des Hazards ratio en analyse univariée

Les résultats sont présentés dans le tableau 6. Un score ASA élevé rend compte d'une tendance à un risque de rechute avec un aHR (Hazard Ratio ajusté) à 1,9 [IC, 0,9 à 3,9; P=0,07]. Les otites fongiques constituent l'unique facteur de risque de rechute statistiquement significatif en analyse univariée dans notre étude avec un aHR 4,1 [IC, 1,1 à 15; P=0,03] (figure 9).

Les autres critères analysés : diabète insulino-dépendant, complications (paralysie nerf crânien, thrombophlébite cérébrale, abcès), type de germe *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, score de Charlson élevé ne montraient pas d'association statistiquement significative avec respectivement aHR 0,9 [IC, 0,4 à 2,6; P=0,9]; aHR 1,3 [IC, 0,4 à 4,9; P=0,6]; aHR 0,5 [IC, 0,2 à 1,5; P=0,2]; aHR 1,2 [IC, 0,2 à 9,6; P=0,8]; aHR 1,1 [IC, 0,9 à 1,3; P=0,4].

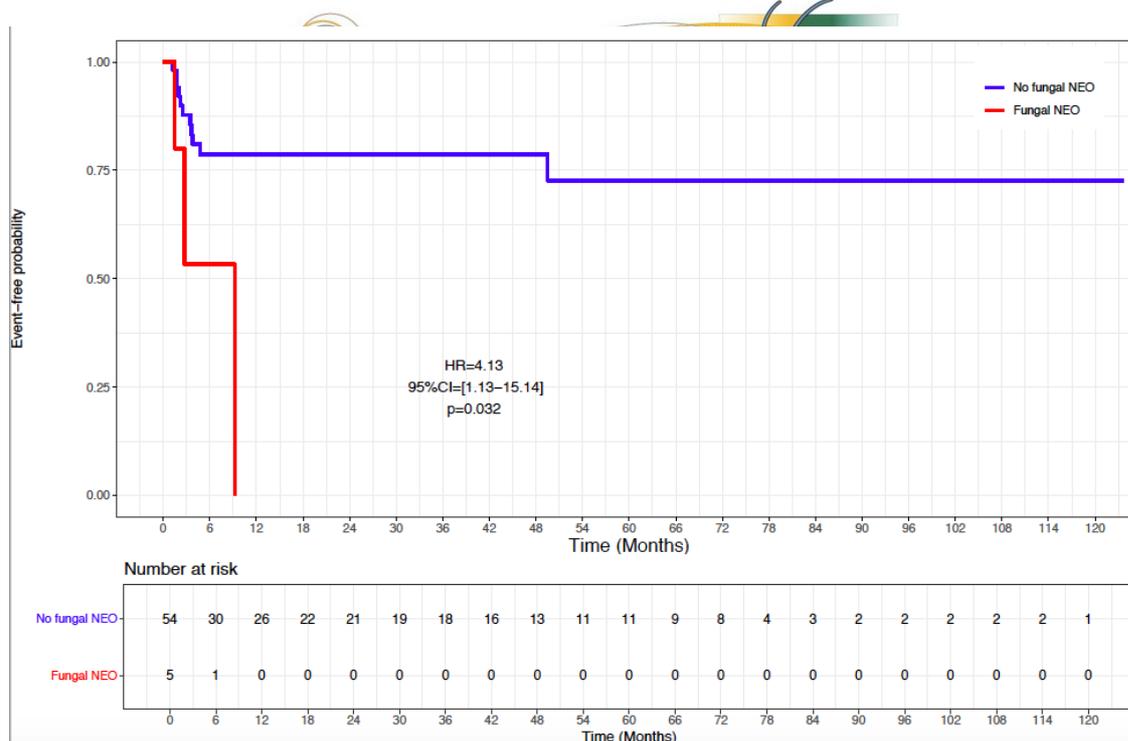
En revanche, une durée longue de traitement et la bithérapie tendaient vers la significativité statistique avec respectivement aHR 0,9 [IC, 0,8 à 1,0; P=0,06]; aHR 0,2 [IC, 0,06 à 1,2; P=0,08].

Tableau 6. Facteurs de risque de rechute

Variable	aHR	IC [2.5-97,5]	P-value
ASA	1,9	0,9-3,9	0,07
Diabète	1,2	0,4-3,5	0,72
DID	0,9	0,4-2,6	0,92
Charlson	1,1	0,9-1,3	0,41
Complications*	1,3	0,4-4,9	0,63
Durée Betalactamine	0,9	0,7-1,0	0,14
Durée totale	0,9	0,8-1,0	0,06
Betalactamine anti Pseudomonas	0,3	0,1-1,2	0,10
Bithérapie	0,2	0,06-1,2	0,08
<i>P. aeruginosa</i>	0,5	0,2-1,6	0,28
<i>S. aureus</i>	1,2	0,2-9,6	0,82
Fongique	4,1	1,1-15,1	0,03

\*thrombophlébite septique, paralysie nerf crânien, abcès.

Figure 9. Courbe de Kaplan Meier montrant la probabilité cumulée de rechute en cas d'OEN fongique au diagnostic initial



## 5) Discussion

L'OEN est une pathologie pouvant engager le pronostic vital et pourvoyeuse de séquelles invalidantes. Peu d'études, dont la plupart avec des effectifs faibles, sont disponibles dans la littérature concernant leur prise en charge et les facteurs de risque d'échec (10). Elle nécessite un diagnostic précoce et une attention particulière dans les populations âgées, diabétiques qui présentent une symptomatologie compatible avec une OEN (11) (19). L'otalgie et l'otorrhée étaient les principaux symptômes retrouvés, données similaires retrouvées dans la littérature (20).

Le germe fréquemment identifié est *Pseudomonas aeruginosa*, dans notre étude étonnement seule une souche présentait une résistance à la ciprofloxacine lors de la récurrence, prévalence basse par rapports à l'épidémiologie française (aux alentours de 19% habituellement) (21).



Dans 13,6% des cas, on ne retrouve pas de pathogène, chiffres voisins à ce que l'on retrouvait dans la littérature (22) actuellement aux alentours de 10% (23). Tous ces patients avec cultures négatives ont bénéficié d'une antibiothérapie anti-pseudomonas avec seulement 3 rechutes ce qui suggère d'administrer systématiquement une antibiothérapie anti-pseudomonas au vu de la prévalence élevée de ce germe dans les OEN.

Actuellement aucun essai randomisé n'a comparé deux stratégies thérapeutiques pour étayer la durée et les modalités de l'antibiothérapie. Il semble qu'une antibiothérapie de 6 semaines composée de 3 semaines d'une bithérapie initiale relayée par une monothérapie par une fluoroquinolone semble être un bon compromis et ne soit pas associé à des rechutes (6). Notre étude affiche 24% (16/66) de rechutes, données similaires dans l'étude de Shaven et al. avec un taux à 21% (24).

Il n'apparaît pas dans notre étude que la bithérapie initiale soit un facteur protecteur mais montre une certaine tendance à l'être. Trois patients ont été traités par monothérapie dans notre étude, deux ont rechuté. D'autres données (25) ne vont pas dans ce sens avec une seule rechute survenue chez 15 patients traités par monothérapie de ciprofloxacine. Ces faibles effectifs ne permettent pas de répondre à cette question.

Une méta-analyse (26) portant sur les infections à *Pseudomonas aeruginosa* tous foyers confondus comparant une antibiothérapie par monothérapie avec une betalactamine contre une bithérapie comprenant une betalactamine et un second agent (fluoroquinolone ou aminoside) ne montrait pas de différence significative sur la guérison clinique avec un RR 1,36 [0,99-1,86].



Cependant la monothérapie en particulier par ciprofloxacine augmente le risque de sélection de mutants résistants. Dans une revue de la littérature effectuée par Pulcini et al. (6) avec 32 OEN majoritairement causée par *Pseudomonas aeruginosa* 28/32 (88%) le pronostic était plus favorable avec une bithérapie comparée à une monothérapie (97 contre 83 pour cent,  $p < 0.001$ ). En somme, la littérature est hétérogène sur le sujet avec des stratégies d'antibiothérapie différentes et des populations hétérogènes.

La place de l'antibiothérapie locale est discutée. Cette dernière pourrait augmenter la survenue de résistance aux fluoroquinolones et à la ceftazidime du *Pseudomonas aeruginosa* (27) mais aussi négativer les cultures microbiologiques (28). Dans notre série, une culture était négative dans les suites d'une antibiothérapie par ofloxacine auriculaire.

Aucun patient n'a bénéficié d'oxygénothérapie hyperbare, cette dernière n'a pas montré de bénéfice thérapeutique (29) elle peut être proposée selon certains auteurs en technique de sauvetage (30) mais il n'existe à ce jour aucune recommandation afin de l'intégrer systématiquement dans la prise en charge.

Concernant les autres facteurs de risque, on note une tendance à la rechute pour les patients ayant un score ASA élevé montre l'importance d'avoir un diagnostic précoce chez ces patients dont la plupart ont des comorbidités.

Contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature (9), les complications endocrâniennes dans notre cohorte n'apparaissent pas comme un facteur de mauvais pronostic. De même, le diabète insulino-dépendant ou non et le score de Charlson ne vont pas dans ce sens alors que dans la série de Shavit et al. (9) l'âge et le diabète sont corrélés à un plus mauvais pronostic.

Notre étude montre que les OEN fongiques constituent un facteur de risque de rechute. Décrites pour la première fois par Petrak et al. en 1985, elles sont rares. Ce sont la plupart du temps des otites résistantes au traitement antibiotique conventionnel. Il est parfois difficile de distinguer des levures contaminantes ou authentiquement pathogènes et la mise en évidence des filaments à l'anatomopathologie (figure 10) ou la culture positive (dans un tissu habituellement stérile) de la biopsie demeurent une référence pour le diagnostic positif (31) avec une très bonne sensibilité lorsque celle-ci est réalisée (32). Elles se distinguent des otomycoses habituellement causées par *Aspergillus niger*. Ces dernières n'envahissent pas la muqueuse du conduit auditif externe, le champignon se développe dans le cérumen et les cellules desquamatives et le traitement consiste en un antifongique en topique (33).

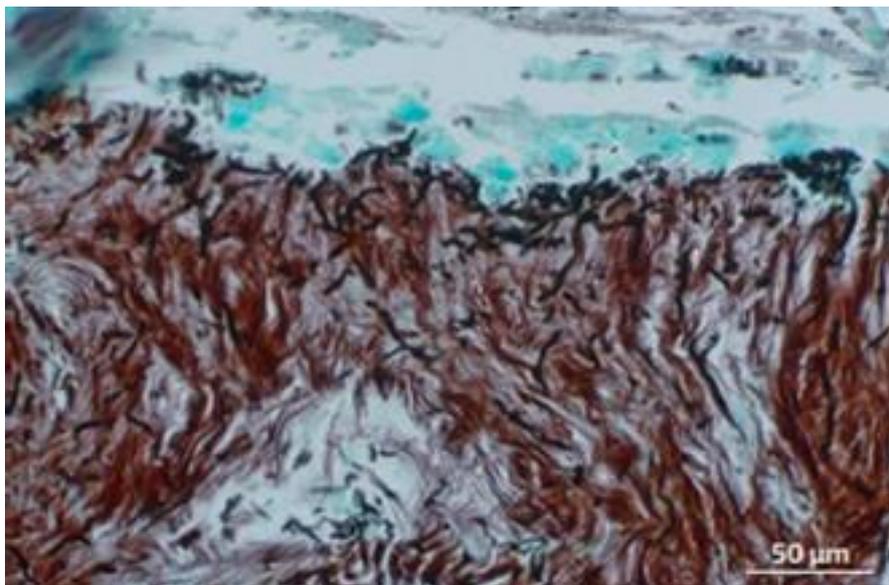


Figure 10. Hyphes septés d'aspergillus en coloration de Gomori Grocott au sein d'une biopsie ostéo-méningée. (34)

Dans l'étude de Chen et al. (10), les OEN fongiques apparaissent comme un facteur de risque de mortalité. Elles sont classiquement décrites chez les immunodéprimés mais parfois cette caractéristique n'est pas retrouvée (35). Dans ce sens, dans notre série, aucun n'était immunodéprimé mais étaient tous âgés de plus de 70 ans. Par ailleurs, il s'agit d'une localisation rare d'une aspergillose invasive. Dans la série de Denning et al. (36) toutes localisations confondues d'aspergillose invasive, on retrouvait seulement 5 localisations au niveau du conduit auditif externe sur 2121 cas. *Aspergillus flavus* est le plus fréquemment retrouvé dans notre étude (n=3) comme dans la série de Marchionni et al. (37). Les infections invasives à *Aspergillus* sont généralement causées par *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus* est le deuxième agent fongique pathogène (38).

Ce dernier a des conidies plus grosses que celles d'*Aspergillus fumigatus* (39) et a un tropisme particulier : les oreilles, la peau, les yeux et les sinus ce qui pourrait en partie expliquer cette distribution différente. Les traitements de référence de ces infections sont le voriconazole (40) et l'isavuconazole (41). Tous étaient sensibles au voriconazole et ont été traités par ce dernier, molécule qui diffuse bien dans l'os et la peau (42). Aucun marqueur biologique d'infection fongique invasive n'a été utilisé dans notre série (antigène galactomanane et  $\beta$ -d -glucane). L'antigène galactomannane a une faible sensibilité chez les patients non neutropéniques (43). En revanche le  $\beta$ -d -glucane peut concourir à l'aide au diagnostic, ce dernier revenait positif dans 5 cas sur 7 dans la série de Marchionni et al. (37).

La durée moyenne de traitement dans notre série était de 12 semaines, durée similaire dans la série de Marchionni et al. (37) qui elle ne comportait pas de rechute clinique. Au contraire, nous avons observé 2 rechutes à *Aspergillus flavus* survenant en



moyenne 2,2 mois après l'arrêt du traitement. Ces rechutes sont probablement expliquée en partie par les comorbidités, le délai diagnostique ou une co-infection bactérienne. La chirurgie historiquement au centre de la prise en charge est actuellement réservée à la stratégie diagnostique et s'il est nécessaire d'effectuer une résection osseuse notamment en cas d'inoculum important. Un patient a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale lors de la récurrence avec mastoïdectomie et biopsie osseuse. La culture retrouvait de *Aspergillus flavus* en culture.

On totalise sur les 66 patients 3 décès (4%). Aucun des patients n'est décédé dans les suites d'une complication propre de l'OEN. La mortalité est très variable entre 0 et 15% dans la littérature. Les études les plus récentes montrent des chiffres inférieurs à 10% avec 3,1% et 7% respectivement dans les études de Sylvester et d'Al-Noury et al. (44) (45). Auparavant la mortalité pouvait atteindre 50% (46) mortalité fortement abaissée depuis la mise sur le marché des antibiotiques anti *Pseudomonas*.

Les limites de notre étude sont nombreuses. Il s'agit d'une étude rétrospective avec les biais liés au recueil de données. Nous ne pouvons prodiguer des recommandations quant à la stratégie anti-infectieuse à adopter dans les OEN. Il apparaît qu'un traitement antibiotique prolongé comprenant une bi-antibiothérapie initiale suivie d'une monothérapie pour une durée totale minimale de 6 semaines semble être pertinent. Il est donc nécessaire d'étayer ces données par un essai randomisé contrôlé. Les critères de guérison ou de rechute dans cette étude ne font pas l'objet d'un consensus et sont donc critiquables surtout qu'il est parfois difficile de distinguer une authentique rechute.



De même, la stratégie de suivi radiologique et du rythme n'est pas codifiée. L'intérêt de la TDM (45) ou de l'IRM (47) pour le suivi n'apparaît pas pertinent avec des faux négatifs mais également des faux positifs avec des images qui persistent même après guérison clinique. Leur place persiste néanmoins pour préciser l'extension des lésions en cas de rechute mais aussi les complications. En effet, 3 patients avaient présenté une thrombophlébite lors de la rechute. Dans l'étude de Stern Shavit et al. (48) à 6 semaines de traitement antibiotique, 8 patients avaient bénéficié d'un PET scanner. En fin de traitement le PET scanner se normalisait chez 4 patients, montrait une franche baisse de l'hyperfixation chez 3 patients et chez un patient montrait une hyperfixation intense qui avait motivé la poursuite de l'antibiothérapie pendant 6 semaines avec une normalisation du PET TDM 6 semaines après soit à douze semaines de traitement total (alors que la TDM réalisée de manière contemporaine montrait toujours des images d'ostéolyse). Après un suivi de 16 mois, on n'observait aucune rechute chez les 8 patients. Ainsi, le PET scanner paraît pertinent tant pour les rechutes que pour affirmer la guérison avec comme exemple de rythme de suivi à 6 semaines et 6 mois.

Nous ne disposons pas des séquelles à court et long terme des patients. Ceci est expliquée principalement par le recueil des données en rétrospectif et l'absence de consultation de suivi dédiée.

## 6) Conclusion.

L'OEN est une pathologie rare généralement causée par *Pseudomonas aeruginosa* qui affecte les personnes âgées et diabétiques. La stratégie anti-infectieuse repose classiquement sur une bi-antibiothérapie comprenant une betalactamine associée à une fluoroquinolone relayée par une monothérapie par cette dernière pour une durée



totale de 6 semaines. Il n'existe pas de consensus sur la durée et les modalités de traitement mais également sur les définitions de rechute et les modalités de suivi, il est donc nécessaire d'obtenir des données plus robustes notamment par des essais randomisés contrôlés.

Il apparait dans notre étude que d'avoir une OEN fongique constitue un facteur de risque indépendant de rechute. Il est donc important d'être particulièrement attentif à ces patients, de les prendre en charge de manière pluridisciplinaire selon le modèle des centres de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc). La mise en place d'une étude multicentrique prospective avec un effectif plus important pourrait apporter des informations complémentaires pour optimiser leur traitement.

## 7) Références :

1. Meltzer PE, Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *The Laryngoscope* [Internet]. 1959 [cited 2019 Dec 1];69(10):1300–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1288/00005537-195910000-00006>
2. Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope*. 1968 Aug;78(8):1257–94.
3. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant Otitis Externa. *Otolaryngologic Clinics of North America* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2019 Dec 1];41(3):537–49. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030666508000054>
4. Franco-Vidal V, Blanchet H, Bebear C, Dutronc H, Darrouzet V. Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. *Otol Neurotol*. 2007 Sep;28(6):771–3.

5. Martel J, Duclos JY, Darrouzet V, Guyot M, Bébear JP. [Malignant or necrotizing otitis externa: experience in 22 cases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2000 Nov;117(5):291.
6. Pulcini C, Mahdyoun P, Cua E, Gahide I, Castillo L, Guevara N. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;31(12):3287–94.
7. Phillips JS, Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD004617.
8. Peled C, Parra A, El-Saied S, Kraus M, Kaplan DM. Surgery for necrotizing otitis externa-indications and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 May;277(5):1327–34.
9. Stern Shavit S, Soudry E, Hamzany Y, Nageris B. Malignant external otitis: Factors predicting patient outcomes. *Am J Otolaryngol.* 2016 Oct;37(5):425–30.
10. Chen C-N, Chen Y-S, Yeh T-H, Hsu C-J, Tseng F-Y. Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality. *Acta Oto-Laryngologica* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Apr 3];130(1):89–94. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016480902971247>
11. Gupta S, Koirala J, Khardori R, Khardori N. Infections in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2007 Sep;21(3):617–38, vii.
12. Delsing CE, Becker KL, Simon A, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP, van de Veerdonk FL, et al. Th17 cytokine deficiency in patients with Aspergillus skull base osteomyelitis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 21;15:140.
13. Driscoll DPV, Ramachandrupa DA, Drezner DDA, Hicks DTA, Schaffer DSR. Student Research Award 1993: Characteristics of Cerumen in Diabetic Patients: A Key to Understanding Malignant External Otitis?: *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2020 Apr 4]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/019459989310900407>
14. Doroghazi RM, Nadol JB, Hyslop NE, Baker AS, Axelrod L. Invasive external otitis. Report of 21 cases and review of the literature. *Am J Med.* 1981 Oct;71(4):603–14.
15. Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med.* 1988 Sep;85(3):391–8.
16. Suyama Y, Okada M, Nozaki T, Furukawa K. Necrotizing Otitis Externa. *Intern Med.* 2019 Mar 15;58(6):895–6.
17. Themes UFO. 17: Oreille externe | *Medicine Key* [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://clemedicine.com/17-oreille-externe/>
18. Morales RE, Eisenman DJ, Raghavan P. Imaging Necrotizing Otitis Externa.



19. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant Otitis Externa. *Otolaryngologic Clinics of North America* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2020 Apr 3];41(3):537–49. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030666508000054>
20. Glikson E, Sagiv D, Wolf M, Shapira Y. Necrotizing otitis externa: diagnosis, treatment, and outcome in a case series. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan;87(1):74–8.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2015; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/anti-microbial-resistance-europe-2015.pdf>
22. Loh S, Loh WS. Malignant otitis externa: an Asian perspective on treatment outcomes and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Jun;148(6):991–6.
23. Hutson KH, Watson GJ. Malignant otitis externa, an increasing burden in the twenty-first century: review of cases in a UK teaching hospital, with a proposed algorithm for diagnosis and management. *J Laryngol Otol*. 2019 May;133(5):356–62.
24. Stevens SM, Lambert PR, Baker AB, Meyer TA. Malignant Otitis Externa: A Novel Stratification Protocol for Predicting Treatment Outcomes. *Otol Neurotol*. 2015 Sep;36(9):1492–8.
25. Levy R, Shpitzer T, Shvero J, Pitlik SD. Oral ofloxacin as treatment of malignant external otitis: A study of 17 cases. *The Laryngoscope* [Internet]. 1990 [cited 2020 Apr 3];100(5):548–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1288/00005537-199005000-00020>
26. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME.  $\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Apr;41(4):301–10.
27. Berenholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope*. 2002 Sep;112(9):1619–22.
28. Amorosa L, Modugno GC, Pirodda A. Malignant external otitis: review and personal experience. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;521:3–16.
29. Phillips JS, Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD004617.
30. Amaro CE, Espiney R, Radu L, Guerreiro F. Malignant (necrotizing) externa otitis: the experience of a single hyperbaric centre. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Jul;276(7):1881–7.

31. Bellini C, Antonini P, Ermanni S, Dolina M, Passaga E, Bernasconi E. Malignant otitis externa due to *Aspergillus niger*. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(4):284–8.
32. Karkas A, Rtail R, Reyt E, Timi N, Righini CA. Sphenoid sinus fungus ball. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Mar;270(3):893–8.
33. Munguia R, Daniel SJ. Otological antifungals and otomycosis: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Apr;72(4):453–9.
34. Pichon M, Joly V, Argy N, Houze S, Bretagne S, Alanio A, et al. *Aspergillus flavus* malignant external otitis in a diabetic patient: case report and literature review. *Infection* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 May 17];48(2):193–203. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01394-8>
35. Cunningham M, Yu VL, Turner J, Curtin H. Necrotizing otitis externa due to *Aspergillus* in an immunocompetent patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 May;114(5):554–6.
36. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis*. 1990 Dec;12(6):1147–201.
37. Marchionni E, Parize P, Lefevre A, Vironneau P, Bougnoux ME, Poiree S, et al. *Aspergillus* spp. invasive external otitis: favourable outcome with a medical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22(5):434–7.
38. Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology (Reading, Engl)*. 2007 Jun;153(Pt 6):1677–92.
39. Pasqualotto AC. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S261-270.
40. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):408–15.
41. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):760–9.
42. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Aspergillosis of bones and joints - a review from 2002 until today. *Mycoses*. 2014 Jun;57(6):323–35.
43. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1882–9.

44. Sylvester MJ, Sanghvi S, Patel VM, Eloy JA, Ying Y-LM. Malignant otitis externa hospitalizations: Analysis of patient characteristics. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2328–36.
45. Al-Noury K, Lotfy A. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings before and after treatment of patients with malignant external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Dec;268(12):1727–34.
46. Evans IT, Richards SH. Malignant (necrotising) otitis externa. *J Laryngol Otol*. 1973 Jan;87(1):13–20.
47. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Musculoskeletal Infection: A Review. *J Nucl Med*. 2016;57(9):1406–12.
48. Stern Shavit S, Bernstine H, Sopov V, Nageris B, Hilly O. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of necrotizing (malignant) external otitis. *Laryngoscope*. 2019;129(4):961–6.

## Article

Necrotizing external otitis (NEO): analysis of risk factor for relapse in 66 patients managed during a 12 years period in a reference center

W. Danjou<sup>1</sup>, S. Chabbert<sup>6</sup>, C. Fuchsmann<sup>7</sup>, T. Perpoint<sup>1,3</sup>, P. Mialhes<sup>1,3</sup>, A. Becker<sup>1,3</sup>, F. Laurent<sup>2,3</sup>, A. Boibieux<sup>1</sup>, S. Tringali<sup>5</sup>, P. Pradat<sup>8</sup>, S. Roux<sup>1,3</sup>, C. Triffault-Fillit<sup>1,3</sup>, F. Valour<sup>1,3,4</sup>, T. Ferry<sup>1,3,4</sup> on behalf of the Lyon BJI study group

<sup>1</sup> Services de maladies infectieuses, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civiles de Lyon, France

<sup>2</sup> Laboratoires de bactériologie, Institut des Agents Infectieux Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civiles de Lyon, France

3 Centre Interregional de Reference des Infections Ostéo articulaires Complexes (CRIOAc Lyon)



4 CIRI - Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

5 Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie, chirurgie orale et chirurgie plastique de la face, hospices civils de Lyon–université Claude-Bernard-Lyon 1, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

6 Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie, chirurgie orale et chirurgie plastique de la face, hospices civils de Lyon –université Claude-Bernard-Lyon 1, Hôpital Edouard Herriot, France

7 Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie, chirurgie orale et chirurgie plastique de la face, hospices civils de Lyon –université Claude-Bernard-Lyon 1, Hôpital de la Croix Rouse, France

8 Centre de Recherche Clinique, Hôpital de La Croix-Rousse, Lyon, France

## Introduction

NEO is a severe bone and joint infection that may complicate external otitis and evolves into an osteomyelitis of the cranial base. Patients usually have few symptoms, such as combination of otorrhea and otalgia that persist despite conventional treatment of a putative benign external otitis. General signs are uncommon. Due to the invasive characteristic, this infection may induce cerebral nerves paralysis, neuromeningeal complications (thrombophlebitis, meningitis, abscess) or osteoarticular complications (arthritis, osteoarthritis). It concerns mainly elderly and diabetic (1) patients and it is favored by any added immunodepression factor (2). These infections are essentially due to *Pseudomonas aeruginosa*, which is usually a non-commensal micro-organism of the ear, but that can sometimes colonize the external auditory canal. This colonization is favored by microtraumas, humidity, and immunodepression. The diagnosis relies on a



body of clinic-radiological arguments. Nowadays there is no recommendation for its management. It usually consists in a double and prolonged antibiotic therapy with an anti-Pseudomonas beta-lactam and a fluoroquinolone. Contributing factors must also be corrected. Single antibiotic therapy showed more relapses in a retrospective study. Hyperbaric oxygen therapy is not advised (3) as well as first line surgery (4). In the literature, only few papers describe risk factors and management of NEO while it is a potentially serious infection.

## Material and methods:



We included all consecutive cases of NEO from 2006 to 2018 in the Lyon university hospital. The diagnosis was retained when a suggestive clinical presentation occurred: otorrhea, persistent otalgia, sentinel polyp at the otoscopy, failure of properly carried out treatment of an external otitis and/or imaging (MRI or CT) revealing cranial base osteomyelitis. Relapse was defined by a new outbreak of symptoms and/or new radiologic involvement, proof of an evolutive infectious process.

For each variable, the mean or median with standard deviation or 1st and 3rd quartile were calculated depending on the data. Risk factors of relapse were identified with calculation of adjusted Hazard ratio (aHR) using Cox regression in univariate analysis and construction of Kaplan Meier curve for potential relevant variable(s).

### Objective:

The aim of our study was: (i) to describe the microbiological epidemiology, the incidence and clinical characteristics of the population affected by NEO, and (ii) to identify risk factors of relapse during management of NEO.

### Results:

#### Patients:

Sixty-six patients were included. Mean time between onset of symptoms and diagnosis was 69.5 days. Mean age was 74 years old [70 ;81]. There was a male predominance (66%). Mean BMI was 27 kg/m<sup>2</sup>. 46 patients were diabetic (72%) with a median glycosylated hemoglobin level of 8% [7.2 ;9.4]. 35 of them were treated by insulin (53%). 9 patients were immunocompromised. Average rate ASA (American Society of Anesthesiologists) and Charlson scores were respectively 2,1 [SD] ± 0,7 and 5,9 [SD] ± 2,6. Clinically, most of patients presented an otorrhea (n=58, 87%) in association with an otalgia (n=57, 86%). Only 2 patients had a fever. Otoscopic examination showed a sentinel polyp in 57% of cases (n=38). Neurologic, intracranial and osteo-articular complications were found, all occurred by contiguity. It was mainly cranial nerves paralysis (n=10, 15%) by invasion of the base of the skull with an isolated involvement of VII nerve (n=6) and X nerve (n=1); joint involvement of IX and XII nerves (n=1); joint involvement of V, VII, XI, X nerves (n=1), and isolated involvement of mental nerve. There was 2 cases of cerebral thrombophlebitis (3%) at admission for NEO and 2 subperiosteal abscess (3%). 10 patients had a temporomandibular arthritis. 2 patients developed an abscess of tympanic cavity. There was one enterovirus meningitis contemporary of the diagnosis, but it is not a



complication strictly speaking from NEO. One patient deceased of candidemia on venous central line during hospitalization. 3 patients deceased in total (4%).

#### Microbiology:

Samples were mainly positive for *Pseudomonas aeruginosa* (n=44, 67%). Other bacteria were found such as: *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* (MSSA) (n=3), Enterobacteriaceae (n=3). For 9 patients, we found fungal pathogens: *Aspergillus flavus* (n=3), *Candida albicans* (n=1) et *Candida parapsilosis* (n=5). In most cases (8/9), fungal pathogens were responsible for co-infections, especially with *Pseudomonas aeruginosa* (n=5).

#### Biology:

CRP was dosed in 62 patients (94%) and was positive among 40 patients (65%) for a cut-off of 5 mg/L with a mean rate of 22 mg/L (+/- 8.4). Of note, The CRP was negative in 22 patients.

#### Imaging:

Fifty-nine patients (86%) had CT scan whom found an osteolysis in 83% of them (n=49) mainly in the tympanic bone. 10 CT scans were normal (5,9%); 25 cranial MRI were realized and all of them found abnormalities, 7 patients had a PET scanner and 6 of them were abnormal; 20 patients had a bone scintigraphy that found a pathological uptake among 19 patients and the last one was normal whereas the CT scan showed an osteolysis.

#### Management:

Initial antibiotic therapy was double (n=63, 95%) using intravenous beta-lactam and oral fluoroquinolone during 6 weeks relayed by oral single antibiotic therapy by a fluoroquinolone during a total of 3 months. The empirical antimicrobial therapy was then adapted to the antibiogram. In our study, the mean duration of antibiotic therapy by beta-lactam was 9.9 weeks and the median was 7.5 weeks [6 ;11]. Mean duration of total antibiotic therapy was 13.3 weeks and the median was 10 weeks [6 ;14]. *Aspergillus* NEO were treated by voriconazole for a mean duration a treatment of 12 weeks. 8 patients had a complementary surgical act.

#### Relapses:

Over a median monitoring time of 27 months, 16 relapses were observed (24%) among the 66 patients. Median time of relapse was 11 weeks [7 à 16]. Risk factors for relapse with aHR in univariate analysis are detailed in table 1. Fungal otitis is the only risk factor statistically significant in univariate analysis in our study. The aHR is 4.1 [CI 1.1-15; p=0.03] (figure 1). Indeed, there have been 3 relapses with fungal pathogens at initial management (two NEO due to *Aspergillus flavus*, one NEO due to *Candida albicans*). For these patients, recurrences included: (i) persistence of *Aspergillus flavus* with *Enterobacter cloacae*; (ii) persistence of *Aspergillus flavus*; and (iii) lack of microbiological documentation for the third. Of note, the ASA score was higher in the relapsing group (mean at 2.3 [SD] ± 0.5) compared to the non-relapsing group (mean at 2.0 [SD] ± 0.7), with aHR 1.9 (CI, 0.9 to 3.9; P=0.07).

#### Discussion:

NEO is a life-threatening pathology and may provide incapacitating sequelae. Currently, no randomized trial has compared two therapeutic strategies to assess duration and terms of antibiotic therapy. It seems that a duration of 6 weeks with 3 weeks of combination antibiotic therapy then single antibiotic therapy by fluoroquinolone is an appropriate compromised and is not associated with relapses (5). Our study has 24% of relapses (16/66) which is similar to the rate of 21% of Shaven et al. study (6). In our study using a combination of antibiotics tended to have a protective effect: aHR 0.3 (CI, 0.1 to 1.2; P=0.08). Results confirmed in the review (30 case series) of the literature of Pulicini et al. (5) which showed a better prognosis for NEO that had benefited from a combination therapy compared to monotherapy with (97 % versus 83 %, P<0.001). Even if not significant, a high ASA score indicates a poorer prognosis.



Our study shows that fungal NEO is a risk factor for relapse. It is noteworthy that in Chen et al. study (7), fungal NEO were a risk factor for mortality. They are usually seen in immunocompromised patients but sometimes not (8). *Aspergillus flavus* is the most frequently fungi found in our study (n=3), such as in Marchionni et al. series (9).

NEO due to fungi are probably favored by comorbidities, delayed diagnosis, bacterial co-infections and suggests that early diagnosis with early treatment would be associated with a better prognosis. Overall mortality varies between 0 to 15% in the literature. Most recent studies show numbers under 10% with 3.1% and 7% respectively in Sylvester et al. and Al-Noury et al. studies (10)(11).

#### Conclusion:

NEO is rare disease mainly caused by *Pseudomonas aeruginosa* and affecting mostly elderly and diabetic people. The anti-infectious strategy rests on a double antibiotic therapy with a betalactam and a fluoroquinolone with a relay by a single antibiotic therapy by oral fluoroquinolone alone for a total duration of 6 weeks. It seems that having a fungal NEO is an independent risk factor of relapse. Thus it is important to pay attention to these patients, to treat adequately the fungal infection and to take care of them with a multidisciplinary team in the way of reference centers for complex osteoarticular infection. A prospective multicenter study may bring additional data to optimize the management of NEO.

#### Acknowledgements:

##### **Lyon Bone and Joint Infection Study Group:**

**Coordinator:** Tristan Ferry; **Infectious Diseases Specialists** – Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Patrick Miaillhes, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Poudroux, Nicolas Benech, Pierre Chauvelot, Marielle Perry, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac; **Surgeons** – Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schimdt, Matthieu Malatray, Elliott Sappey-Marinier, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Quentin Ode, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Arnaud Walch, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriat, Hélène Person, Nicolas Sigaux, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann; **Anesthesiologists** – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo; **Microbiologists** – Frederic Laurent, Laetitia Beraut, Tiphaine

Roussel-Gaillard, Céline Dupieux, Camille Kolenda, Jérôme Josse; **Imaging** – Fabien Craighero, Loic Bousset, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec; **PK/PD specialists** – Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle; **Clinical research assistant and database manager**– Eugénie Mabrut

References:

1. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant Otitis Externa. *Otolaryngologic Clinics of North America* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2019 Dec 1];41(3):537–49. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030666508000054>
2. Franco-Vidal V, Blanchet H, Bebear C, Dutronc H, Darrouzet V. Necrotizing external otitis: a report of 46 cases. *Otol Neurotol*. 2007 Sep;28(6):771–3.
3. Phillips JS, Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD004617.
4. Peled C, Parra A, El-Saied S, Kraus M, Kaplan DM. Surgery for necrotizing otitis externa-indications and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 May;277(5):1327–34.
5. Pulcini C, Mahdyou P, Cua E, Gahide I, Castillo L, Guevara N. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;31(12):3287–94.
6. Stevens SM, Lambert PR, Baker AB, Meyer TA. Malignant Otitis Externa: A Novel Stratification Protocol for Predicting Treatment Outcomes. *Otol Neurotol*. 2015 Sep;36(9):1492–8.
7. Chen C-N, Chen Y-S, Yeh T-H, Hsu C-J, Tseng F-Y. Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality. *Acta Oto-Laryngologica* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Apr 3];130(1):89–94. Available from: <https://doi.org/10.3109/00016480902971247>
8. Cunningham M, Yu VL, Turner J, Curtin H. Necrotizing otitis externa due to *Aspergillus* in an immunocompetent patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 May;114(5):554–6.
9. Marchionni E, Parize P, Lefevre A, Vironneau P, Bougnoux ME, Poiree S, et al. *Aspergillus* spp. invasive external otitis: favourable outcome with a medical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22(5):434–7.
10. Sylvester MJ, Sanghvi S, Patel VM, Eloy JA, Ying Y-LM. Malignant otitis externa hospitalizations: Analysis of patient characteristics. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2328–36.
11. Al-Noury K, Lotfy A. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings before and after treatment of patients with malignant external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Dec;68

Figure 1. Kaplan-Meier curve showing the probability of relapse in case of fungal NEO at initial diagnosis

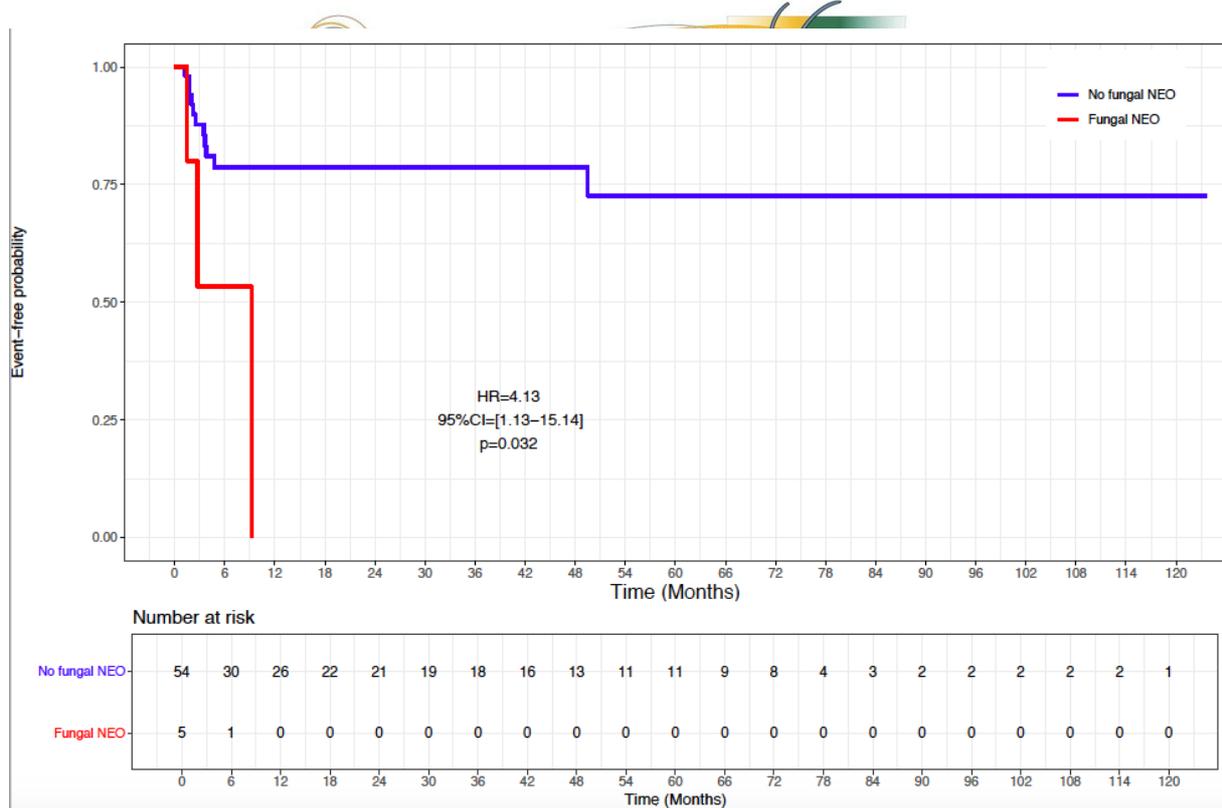


Table 1 Risk factors for NEO relapses

Variable	aHR	CI [2.5-97.5]	P-value
ASA score	1.9	0.9-3.9	0.07
Diabete	1.2	0.4-3.5	0.72
Insulin-treated diabete	0.9	0.4-2.6	0.92
Charlson score	1.1	0.9-1.3	0.41
Complications*	1.3	0.4-4.9	0.63
Betalactam duration	0.9	0.7-1.0	0.14
Antibiotic total duration	0.9	0.8-1.0	0.06
Betalactam anti-pseudomonal	0.3	0.1-1.2	0.10
Double antibiotic therapy	0.2	0.06-1.2	0.08
<i>P. aeruginosa</i>	0.5	0.2-1.6	0.28
MSSA	1.2	0.2-9.6	0.82
Fungi	4.1	1.1-15.1	0.03

NOTE. ASA (American Society of Anesthesiologists); MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*. \*Thrombophlebitis, abscess, arthritis,



Nom, prénom du candidat : Danjou William

## CONCLUSIONS

L'OEN est une pathologie rare généralement causée par *Pseudomonas aeruginosa* qui affecte les personnes âgées et diabétiques. La stratégie anti infectieuse repose classiquement sur une bi-antibiothérapie comprenant une betalactamine associée à une fluoroquinolone relayée par une monothérapie par cette dernière pour une durée totale de 6 semaines. Il n'existe pas de consensus sur la durée et les modalités de traitement mais également sur les définitions de rechute et les modalités de suivi, il est donc nécessaire d'obtenir des données plus robustes notamment par des essais randomisés contrôlés.

Il apparaît dans notre étude que d'avoir une OEN fongique constitue un facteur de risque indépendant de rechute. Il est donc important d'être particulièrement attentif à ces patients, de les prendre en charge de manière pluridisciplinaire selon le modèle des centres de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAc). La mise en place d'une étude multicentrique prospective avec un effectif plus important pourrait apporter des informations complémentaires pour optimiser leur traitement.

Le Président de jury,  
Nom et Prénom  
Signature

Pr. Chastiac CHU ATE

VU,  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
et de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 22/09/2020



DANJOU William

Otites externes nécrosantes ; analyse des facteurs de risque de rechute chez 66 patients pris en charge pendant 12 ans dans un centre de référence.

Thèse Médecine : Lyon 2019 ; n°224

## Résumé

### Introduction

L'OEN (otite externe nécrosante) est une infection grave de la base du crâne qui survient généralement chez les personnes âgées et/ou les patients diabétiques. Il existe peu de données dans la littérature sur la gestion thérapeutique de cette infection complexe des os et des articulations. Le but de notre étude était de déterminer les facteurs de risque de rechute.

### Méthode

Étude de cohorte rétrospective dans un centre régional de référence pour la prise en charge des infections osseuses complexes (<http://www.crioac-lyon.fr>). Des cas consécutifs d'OEN sur la période 2006-2018 ont été inclus. Le diagnostic a été fait par otoscopie, complété par une imagerie dédiée. Les facteurs de risque de rechute ont été analysés à l'aide d'une analyse de survie par régression de Cox avec un Hazard Ratio (aHR) ajusté et confection d'une courbe de Kaplan Meier.

### Résultats

Parmi les 66 patients inclus (âge médian, 74 ans), la plupart étaient diabétiques (n=46, 72%), dont 35 (53%) sous insulinothérapie (hémoglobine glyquée moyenne, 8,3%) ; 10 (15%) souffraient d'arthrite temporomandibulaire, 10 (15%) de paralysie du nerf crânien, 2 (3%) de thrombophlébite cérébrale, et 2 (3%) d'abcès de contiguïté. Des échantillons ont été obtenus lors de l'otoscopie : écouvillon dédié (n=49, 74%), 8 (12%) biopsies chirurgicales, et 3 (4%) les deux. Des cultures microbiologiques ont révélé la présence de *Pseudomonas aeruginosa* chez 44 patients (67 % ; tous sensibles à la ceftazidime et à la ciprofloxacine). Cinq patients (7,5 %) présentaient un OEN fongique au départ (3 *Aspergillus flavus* ; 2 *Candida albicans*). Tous les patients ont été traités avec des antibiotiques, par voie orale et intraveineuse pour 60 d'entre eux (91 %), et 53 (80 %) ont reçu la combinaison initiale ceftazidime-ciprofloxacine. La durée moyenne du traitement aux antibiotiques était de 13 semaines. Une intervention chirurgicale ultérieure a été nécessaire chez 8 patients (12 %), dont 3 mastoïdectomies. Au cours d'un suivi médian de 27 mois, 16 patients ont connu une rechute avec *Pseudomonas aeruginosa* en culture chez 5 patients (31 %) et *Enterobacter cloacae* multirésistants chez 1 patient (6 %) motivant un traitement antibiotique supplémentaire pendant 21 semaines. Un score ASA élevé était un facteur de risque potentiel de rechute : aHR 1,9 (IC, 0,9 à 3,9 ; P=0,07) et aHR 1,4 (IC, 0,4 à 4,9 ; P=0,6), respectivement. L'utilisation d'une combinaison d'antibiotiques tend à avoir un effet protecteur : aHR 0,3 (IC, 0,1 à 1,2 ; P=0,08). Le fait d'avoir une infection fongique au départ était le seul facteur de risque significatif de rechute : aHR à 4,1 (IC, 1,1 à 15 ; P=0,03).

### Conclusion

L'OEN est une grave principalement due (mais pas exclusivement) à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés et/ou diabétiques. Une infection fongique au diagnostic initial constitue un facteur de risque de rechute.

**MOTS CLES :** otite externe nécrosante. Facteur de risque de rechute.

## JURY :

Président : Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres :

Monsieur le Professeur Philippe Ceruse

Monsieur le Professeur Stéphane Tringali

Monsieur le Docteur Paul Chabert

**DATE DE SOUTENANCE :** 29 octobre 2020