



ANTIBIOTHERAPIE LOCALE EN ORL

ARGUMENTAIRE

GRUPE DE TRAVAIL

Pr DECAZES de GLUCKSBIERG Jean-Marie, Coordinateur, infectiologue, Paris
Pr PESSEY Jean-Jacques, Président du groupe de travail de GLUCKSBIERG, ORL, Toulouse
Dr OVETCHKINE Philippe, Chargé de projet, pédiatre, Bondy
Dr DUMARCET Nathalie, Responsable du projet, Afssaps
Pr BARRY Béatrix, ORL, Paris
Dr BIRGE Jacques, généraliste, Boulay
Pr CAVALLO Jean-Didier, bactériologiste Saint-Mandé
Dr COHEN Robert, pédiatre, Créteil

Dr GARRAFFO Rodolphe, pharmacologue, Nice
Pr HERMAN Philippe, ORL, Paris
Dr POLONOVSKI Jean-Michel, ORL, Le Chesnay
Dr PELLANNE Isabelle, Afssaps
Dr QUINET Béatrice, pédiatre, Paris
Madame ROCHE Cécile, Afssaps
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Villenes sur seine
Mr WIERRE Patrick, pharmacien, Jeumont

GRUPE DE LECTURE

Dr ACQUART Bernard, généraliste, Prouvy
Dr CALLANQUIN Jacques, pharmacien, Metz
Dr CARLES Philippe, ORL, Aulnay sous Bois
Pr DEHESDIN Danièle, ORL, Rouen
Pr DENOYELLE Françoise, ORL, Paris
Dr DESROZIERS Alain, ORL, Dammartin en Goele
Pr DUBREUIL Christian, ORL, Lyon
Dr FRANCOIS Martine, ORL, Paris
Dr HEID Jean-Marie, généraliste, Senones

Pr KLOSSEK Jean-Michel, ORL, Poitiers
Dr KOSOWSKI Alain, ORL, Saint-Paul de la Réunion
Dr LAGARDE Jacques, généraliste, l'Isle Jourdain
Dr LEVY Pierre, généraliste, Vitry sur Seine
Pr PERRONNE Christian, infectiologue, Garches
Dr RAMBAUD Jacques, généraliste, Bombas
Pr SCHLEMMER Benoit, réanimateur, Paris
Pr STERKERS Olivier, ORL, Clichy
Dr ZUINGHEDAU Charles, généraliste, Luray

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de Transparence
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon

Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon
Dr HANSLICK Thomas, interniste, Boulogne Billancourt
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay sous Sénart
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Dr MEYER François, Afssaps
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres
Pr RICHE Christian, pharmacologue, Brest
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes-la-Jolie
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (ORL, microbiologie, pharmacologie, infectiologie, pédiatrie et médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire, hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Société Française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Collège Français ORL et CCF, Société Civile Professionnelle d'ORL, Société ORL de l'Ouest, Association ARECLOR, Syndicat National des Médecins Spécialisés en ORL et CCF, Société Française de Pédiatrie, Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française, Société Nationale Française de Médecine Interne, Société Française de Médecine

Générale, Société de Formation Thérapeutique du Généraliste, ainsi que diverses associations de formation des médecins, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline et Cochrane. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1997. La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : infective agent, administration, topical, administration, inhalation, aerosols, nebulizers and vaporizers, pharyngitis, tonsillitis, sinusitis, nasopharyngeal diseases, ear diseases. Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 43 références ont été utilisées pour l'élaboration du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique—Base méthodologique pour leur réalisation en France—1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations-2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps et a été transmis pour avis à la Commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	B Présomption scientifique
Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	C Faible niveau de preuve scientifique

SOMMAIRE

1	PREAMBULE.....	3
2	INTRODUCTION.....	4
3	1 Données générales.....	5
4	1.1 SPECTRE D'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX EN ORL	5
5	1.2 TOLERANCE.....	5
6	2 Antibiotiques locaux a usage auriculaire.....	5
7	2.1 PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX À USAGE AURICULAIRE	5
8	2.2 IMPACT DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX À USAGE AURICULAIRE SUR LA FLORE	5
9	2.3 TOXICITÉ DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX À USAGE AURICULAIRE.....	5
10	2.3.1 Toxicité sur l'oreille externe	5
11	2.3.2 Toxicité sur l'oreille interne	6
12	2.3.2.1 Toxicité animale.....	6
13	2.3.2.2 Toxicité humaine.....	6
14	2.4 PATHOLOGIE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE	7
15	2.4.1 Otite externe	7
16	2.4.1.1 Agents infectieux responsables.....	7
17	2.4.1.2 Efficacité clinique des différents antibiotiques	7
18	2.4.1.3 Mode d'administration.....	7
19	2.4.1.4 En conclusion	8
20	2.5 PATHOLOGIE DE L'OREILLE MOYENNE	8
21	2.5.1 Otite moyenne aiguë	8
22	2.5.2 Otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert	8
23	2.5.2.1 Agents infectieux responsables.....	8
24	2.5.2.2 Activité in vitro des différents antibiotiques sur les bactéries responsables d'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert.....	9
26	2.5.2.3 Efficacité clinique des différents antibiotiques	9
27	2.5.2.4 Conclusion	9
28	2.5.3 Otite séro-muqueuse	9
29	2.5.4 Otorrhée sur aérateurs transtympaniques.....	9
30	2.5.4.1 Agents infectieux responsables.....	9
31	2.5.4.2 Efficacité clinique des différents antibiotiques	10
32	2.5.4.3 Conclusion.....	10
33	3 Antibiotiques locaux par voie nasale, sinusale ou oropharyngée.....	10
34	3.1 ACTIVITÉ IN VITRO DE CES ANTIBIOTIQUES.....	10
35	3.2 TOXICITÉ DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX PAR VOIE NASALE, SINUSALE OU OROPHARYNGÉE	11
36	3.3 EFFICACITÉ CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX À USAGE NASAL OU SINUSAL	11
37	3.3.1 Formes galéniques.....	11
38	3.3.1.1 Gouttes nasales, pulvérisations nasales.....	11
39	3.3.1.2 Instillations endosinusiennes.....	11
40	3.3.1.3 Aérosols.....	11
41	3.3.2 Efficacité des antibiotiques locaux dans les pathologies nasales et sinusiennes.....	11
42	3.3.2.1 Rhinites et rhinopharyngites aiguës et chroniques	11
43	3.3.2.2 Rhino-sinusites infectieuses bactériennes aiguës	12
44	3.4 EFFICACITÉ CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE OROPHARYNGE.....	12
45	3.4.1 Formes galéniques : pastilles, comprimés à sucer, collutoires, solutions pour bain de bouche	12
46	3.4.2 Efficacité des antibiotiques locaux dans les angines.....	12
47	3.5 RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX À USAGE NASAL, SINUSAL OU ORO-PHARYNGÉ	12
48	BIBLIOGRAPHIE.....	14

PREAMBULE

L'antibiothérapie par voie locale ne représente qu'une faible proportion de la totalité des antibiotiques reçus par la population. Il est cependant licite de s'interroger sur son innocuité et sur son efficacité. Les antibiotiques ont en effet la propriété unique d'être des agents bactériostatiques ou bactéricides, peu ou pas offensifs pour la plupart des organes, tissus et cellules eucaryotes, à tel point qu'ils sont administrables par voie générale. C'est cette faculté très remarquable qui est à la base de leur apport exceptionnel en thérapeutique.

Dès lors pourquoi les utiliser par voie locale ? La manière la plus simple de réduire une population bactérienne indésirable provoquant ou participant à la constitution de lésions tissulaires superficielles - et donc accessibles par voie externe - est le « lavage ». On peut considérer que toute procédure aboutissant à l'élimination mécanique de tout ou partie de la charge bactérienne à l'aide de liquides correspond ici à la définition. L'humidification qu'entraîne une telle procédure facilite ensuite l'élimination des bactéries contenues dans les sécrétions ou fixées sur - ou dans - des cellules mortes. De surcroît, cette population bactérienne est sans doute hors de portée des antibiotiques administrés que ce soit par voie locale ou générale. Ce lavage constitue donc un moyen important sinon essentiel du contrôle des infections accessibles à cette procédure de bon sens. Avantage considérable : le lavage réduit la population infectieuse quelque qu'en soit la nature, bactérienne, virale, fongique, sans parler de l'élimination des « corps étrangers » (cellules mortes, caillots, amas de fibrine, croûtes...), du pus, et d'une manière générale de toutes les matières organiques qui entravent à divers degrés l'efficacité de tous les agents anti-infectieux.

Malgré tout il peut être légitime dans certaines situations bien définies de vouloir compléter l'effet purement mécanique du « lavage » en y associant un produit antibactérien destiné à agir sur des germes demeurés fixés. Dans ce cas pourquoi faire appel à un antibiotique ?

Si on estime qu'un contact direct va s'établir entre le principe actif et l'agent infectieux il serait logique d'appliquer un antiseptique qui peut présenter l'avantage d'agir également sur d'autres agents infectieux que les bactéries. Cette propriété est intéressante car ces lésions superficielles sont bien évidemment colonisées par une flore bactérienne de sorte que les prélèvements bactériologiques y sont difficiles à interpréter, induisent parfois en erreur, et ne sont indiqués - et du reste pratiqués - que dans des circonstances particulières. Mais les antiseptiques présentent leur toxicité propre, leurs effets indésirables, et les conséquences d'une exposition large ou prolongée à ces substances est dans l'ensemble moins bien connue que pour les antibiotiques.

Il se peut que la réputation d'efficacité et d'innocuité des antibiotiques, ainsi que la connaissance limitée du rapport bénéfice/risque des antiseptiques à appliquer sur les lésions, contribuent au large usage des antibiotiques par voie locale dans les infections superficielles. Or il serait faux de croire que d'administrer des antibiotiques par voie locale mette à l'abri des effets indésirables bien connus de l'usage des antibiotiques par voie générale, que ce soit à titre individuel ou au niveau de la population.

L'antibiothérapie locale est bien évidemment appliquée sur des surfaces cutanées et/ou muqueuses possédant leur propre flore. Pour peu que la pathologie traitée ne soit tout bonnement pas bactérienne mais virale, fongique, allergique ou irritative, l'antibiotique va - en pure perte - faciliter l'essor des espèces naturellement résistantes. S'il existe - ou persiste - chez le patient des facteurs locaux prédisposant à la survenue d'une nouvelle infection ou d'une surinfection, celle-ci pourrait être en rapport avec une espèce résistante à une ou plusieurs familles d'antibiotiques administrables par voie locale ou générale. Par ailleurs - et à l'inverse des organes profonds - la peau et les muqueuses constituent des zones d'échanges à partir desquelles les bactéries circulent entre personnes par l'intermédiaire des mains, des éternuements, de la toux, de la salive etc. Il peut s'ensuivre la dissémination de souches résistantes, un processus particulièrement intense chez l'enfant. Les bactéries circulent aussi d'un site à un autre chez le patient lui-même, en particulier par les mains mais aussi par inhalation et déglutition. Finalement, à une administration locale d'antibiotique fait suite une pression globale sur les écosystèmes de l'organisme. L'antibiothérapie locale doit donc résulter d'une prescription médicale, au même titre que l'antibiothérapie par voie générale.

Par ailleurs la peau et les muqueuses constituent une très importante zone d'interface entre l'organisme et d'innombrables antigènes venus du milieu extérieur. A ce titre les cellules immunocompétentes y sont

nombreuses. L'exposition à des préparations à usage local contenant des antibiotiques contribue à la sensibilisation des patients à certaines familles d'antibiotiques et peut favoriser la survenue ultérieure d'accidents lors de l'administration de produits analogues par voie locale ou générale. La famille des bêta-lactamines, la plus impliquée dans la survenue d'allergies médicamenteuses, ne figure du reste plus dans les préparations à usage local commercialisées.

A la lumière des connaissances et de l'épidémiologie des résistances actuelles, seules paraissent licites en matière de rapport bénéfice/risque un certain nombre d'indications pour lesquelles des études valables et/ou une pratique éprouvée démontrent - ou tendent à démontrer - que la présence de l'antibiotique est responsable d'une part significative de l'effet thérapeutique exercé par le traitement local. Il est possible que ces cas correspondent à des infections impliquant certes à l'origine des structures superficielles, mais associées plus ou moins rapidement à un certain degré d'invasion en profondeur, et dans lesquelles l'antibiotique va pouvoir exercer ses capacités en diffusant, à l'occasion de l'hyperhémie, à quelque distance de son lieu d'application. Il est cependant à noter que si la supériorité des traitements locaux contenant des antibiotiques par rapport à leurs homologues sans antibiotiques est démontrée dans certaines situations, nous manquons d'études comparant l'efficacité et la tolérance de soins locaux bien faits identiques par ailleurs, et ne différant que par la présence pour l'un d'un antibiotique, pour l'autre d'un antiseptique, et pour le troisième d'aucun de ces deux principes actifs.

La limitation de l'usage des antibiotiques locaux aux situations dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur supériorité par rapport au lavage et/ou au drainage et/ou à l'application d'antiseptiques constitue donc un projet pertinent dans le cadre de la maîtrise de l'usage des antibiotiques et de l'essor des résistances bactériennes.

INTRODUCTION

En dehors des considérations générales qui ont été développées dans le préambule, l'utilisation d'antibiotiques pour usage local en ORL présente quelques particularités.

Le lavage constitue donc une procédure essentielle à la réduction de la population infectieuse au niveau des lésions superficielles, en raison de son efficacité quantitative et qualitative (action sur les agents infectieux de toutes catégories). Si le lavage manuel à l'aide d'un savon n'est évidemment pas possible au niveau des muqueuses nasales comme il l'est au niveau de la peau, le classique lavage des fosses nasales au sérum physiologique en constitue un équivalent. Il revient à réaliser une humidification des sécrétions et un écoulement qui les entraîne par le biais d'un drainage obtenu par mouchage ou déglutition.

Si la préparation utilisée contient des antibiotiques, ces antibiotiques, administrés par voie nasale, endosinusienne, linguale etc., finissent déglutis et vont donc exercer leurs effets de sélection non seulement sur la flore rhino-pharyngée, mais aussi sur le plus grand réservoir de bactéries de l'économie : la flore digestive. Même si les études manquent pour l'affirmer, la logique voudrait que ces effets soient d'autant plus marqués qu'il s'agit en règle générale d'antibiotiques non absorbables qui arrivent donc intégralement dans le colon. Il est également intéressant de constater que beaucoup de préparations à usage local contiennent des antibiotiques tels que les aminosides, précisément connus pour leur aptitude à sélectionner des résistances plasmidiques affectant simultanément des antibiotiques de plusieurs familles.

Les recommandations dont ce texte constitue l'argumentaire, concernent les situations cliniques les plus courantes et n'abordent donc pas les problèmes de pathologie chirurgicale péri-opératoire ni le cas des patients immunodéprimés ou présentant des facteurs de risque particuliers.

1 DONNEES GENERALES

1.1 SPECTRE D'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX EN ORL

L'Affsaps a validé l'activité antibactérienne des antibiotiques [1], néanmoins ces informations doivent être adaptées pour les antibiotiques locaux, notamment ceux utilisés en ORL.

1.2 TOLERANCE

Les traitements locaux sont susceptibles d'induire des réactions d'intolérance au lieu d'administration, au même titre que sur les autres territoires cutanés. Il s'agit essentiellement de réactions allergiques. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement local [2]. A titre d'exemple, la toxicité locale au niveau du conduit auditif externe liée à des manifestations allergiques a été rapportée dans deux travaux de la littérature [3,4]. Le premier repose sur 34 patients présentant une otorrhée chronique et traités par antibiothérapie locale. Des patchs cutanés ont été réalisés et mettent en évidence une réaction positive au produit dans 56% des cas. Les principaux allergènes sont les aminosides avec la néomycine et la framycétine. La seconde étude porte sur 10 patients qui ont été traités par une antibiothérapie locale (gouttes) associant gentamicine et hydrocortisone ; des patchs cutanés ont été réalisés à l'issue du traitement, les réactions étaient positives dans 50% des cas. Ces études rappellent que l'administration d'un antibiotique local participe à la survenue de sensibilisation au produit, avec possiblement la survenue de réactions générales.

La rifamycine est également responsable d'allergie cutanée.

2 ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE AURICULAIRE

2.1 PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE AURICULAIRE

Il existe peu de données de la littérature concernant un éventuel passage systémique d'antibiotiques administrés par voie locale intra auriculaire. En 1997, Green [5] rapporte l'observation d'un patient dialysé et traité par voie locale par des gouttes auriculaires de gentamicine pendant 37 jours : le taux sérique était alors de 6.2 µg/ml. Cette étude, qui est la seule publiée dans cette situation permet de penser qu'un passage systémique est possible lors de l'administration locale d'antibiotique sur tympan ouvert.

D'autres études font état d'un passage systémique d'antibiotiques locaux [6].

2.2 IMPACT DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE AURICULAIRE SUR LA FLORE

Une seule étude de 1985 a recherché les effets secondaires des antibiotiques par voie intra-auriculaire sur la flore locale [7]. Cette étude, de valeur limitée, portait sur 140 patients atteints d'otite chronique suppurative. Il a été montré que l'utilisation de gentamicine ne modifiait pas la flore aérobie contrairement au métronidazole. Il n'a pas été démontré que l'utilisation de gouttes auriculaires sélectionne l'émergence de bactéries résistantes. Actuellement, aucune étude n'a apporté la preuve d'une corrélation entre antibiothérapie locale et survenue ultérieure d'une oto-mycose.

2.3 TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE AURICULAIRE

2.3.1 Toxicité sur l'oreille externe

Les traitements locaux sont susceptibles d'induire des réactions d'intolérance cutanée au niveau du conduit auditif externe et du pavillon de l'oreille. Cet effet indésirable doit être évoqué devant un échec thérapeutique, une otalgie d'apparition secondaire, une diffusion des lésions au niveau du pavillon de l'oreille. Les principaux allergènes sont les aminosides avec la néomycine et la framycétine. La polymyxine B est moins souvent rendue responsable d'allergie [8].

2.3.2 Toxicité sur l'oreille interne

Les antibiotiques administrés par voie locale peuvent pénétrer dans l'oreille moyenne à la faveur d'une perforation tympanique puis diffuser dans l'oreille interne par la membrane de la fenêtre ronde, si elle est perméable.

2.3.2.1 Toxicité animale

Un grand nombre d'études ont été menées sur les petits animaux de laboratoire en utilisant les différents produits connus pour être ototoxiques ou au contraire pour évaluer leur potentielle ototoxicité :

- aminosides seuls ou en association [9, 10, 11]
- fosfomycine [12]
- ticarcilline + acide clavulanique [13]
- ciprofloxacine [14-15].

L'ensemble des publications s'accorde pour démontrer une toxicité importante, irréversible, souvent retardée, prédominant sur les fréquences aiguës des aminosides, de l'association ticarcilline-acide clavulanique et de la fosfomycine. Aucune perte cellulaire n'a été observée lors de l'application locale de ciprofloxacine.

Chez le singe l'administration d'une association néomycine-polymyxine B dans une caisse avec muqueuse saine induit des lésions de l'organe de Corti limitées au tour basal de la cochlée. D'autres études réalisées sur un modèle expérimental d'otite chronique à *Pseudomonas aeruginosa* montre l'absence de toxicité de la ciprofloxacine et de la tobramycine en association à la dexaméthasone.

2.3.2.2 Toxicité humaine

Il existe une discordance entre la fréquence de la toxicité des aminosides établie expérimentalement chez l'animal et le nombre relativement restreint d'accidents consécutifs à l'utilisation de gouttes auriculaires contenant des aminosides chez l'homme. Les différents cas publiés ne concernent que des gouttes contenant des aminosides [16-17]. Toutefois les cas d'ototoxicité ne sont pas tous rapportés et l'ototoxicité est probablement sous estimée. L'inflammation locale observée en cas d'otite moyenne chronique limite la diffusion des produits dans l'oreille interne.

La différence entre les résultats de toxicité obtenus chez l'animal et chez l'homme pourrait être attribuée à la membrane de la fenêtre ronde (plus épaisse chez l'homme), la plus grande concentration d'antibiotiques utilisés chez l'animal, la position moins exposée de la fenêtre ronde chez l'homme et la possible contribution de l'œdème au cours des otites moyennes chroniques [18-19].

L'ototoxicité des antibiotiques administrés par voie locale a fait l'objet de nombreuses publications [8, 19]. Cependant les cas rapportés semblent peu nombreux au regard de l'utilisation de ces produits. De plus l'ototoxicité décrite pourrait être imputable à la maladie sous-jacente. Une étude contrôlée menée par Podoshin sur une période 10 ans, a porté sur 150 patients traités pour otite moyenne chronique à tympan ouvert [20]. Parmi eux, 124 étaient traités par une antibiothérapie locale contenant néomycine, polymyxine B et dexaméthasone et un groupe contrôle (nombre ?) traité uniquement par de l'hydrocortisone en gouttes. Les auteurs ont alors pu montrer une relation entre la durée de traitement et le degré d'atteinte sensorielle. L'ototoxicité est majoritairement rapportée lors de l'utilisation d'aminosides [21]. Elle n'est pas rapportée pour les fluoroquinolones, d'utilisation plus récente, qui possèdent une indication dans certaines pathologies à tympan ouvert. Par ailleurs il a été décrit une atteinte vestibulaire lors de l'utilisation d'aminosides locaux [22].

Les posologies très différentes utilisées en expérimentation animale, limitent l'extrapolation des résultats chez l'homme.

2.4 PATHOLOGIE DU CONDUIT AUDITIF EXTERNE

2.4.1 Otite externe

Il s'agit d'une dermo-épidermite de la peau du conduit auditif externe d'origine infectieuse. Le traitement de base de l'otite externe est local.

2.4.1.1 Agents infectieux responsables

Les bactéries les plus couramment rencontrées dans l'otite externe sont *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (tableau 1). Les mycoses sont fréquemment associées. En cas de suspicion d'infection mycosique, un prélèvement pour identification de l'agent infectieux est indispensable.

Tableau 1 : Bactéries responsables d'otites externes (%)

	Jones [23]		Pistorius [24]	Simpson [25]	Hawke [26]	
	Adulte N=247	Enfant N=227	N=703	N=132	< 2 mois N=40	> 2 mois N=99
<i>P aeruginosa</i>	45%	53%	67%	59%	52.5%	31.3%
<i>S aureus</i>	13%	9.5%		8%	20%	34%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8.6%	4.4%			0%	4%
Autres bactéries Gram+	25.5%	32.6%		33%	7.5%	8.1%
Un seul agent infectieux					87.5%	68.7%
Plusieurs agents infectieux					12.5%	13.1%
Culture négative						18.2%

2.4.1.2 Efficacité clinique des différents antibiotiques

Il n'existe pas d'étude publiée évaluant l'efficacité des antibiotiques locaux versus placebo.

2.4.1.2.1 Fluoroquinolones

L'efficacité de l'ofloxacine au cours de l'otite externe est estimée à 82% chez l'adulte et 97% chez l'enfant [23]. Elle ne possède pas d'AMM dans cette indication. La ciprofloxacine a une efficacité clinique estimée à 93% quel que soit l'âge [24]. De plus, la ciprofloxacine en association à l'hydrocortisone raccourcit significativement la durée de la douleur par rapport à la ciprofloxacine seule.

2.4.1.2.2 Néomycine-Polymyxine B-Hydrocortisone

L'efficacité clinique de cette association est estimée à 87% quel que soit l'âge [24], 84% chez l'adulte, 95% chez l'enfant.

2.4.1.2.3 Colimycine, Framycétine, Oxytétracycline-Polymyxine B

Ces antibiotiques, seuls ou en association, ont une AMM dans cette indication. Mais il n'existe pas d'étude clinique publiée, exceptée pour l'association oxytétracycline-polymyxine B-hydrocortisone qui a démontré une efficacité clinique de 80% quel que soit l'âge [27].

2.4.1.3 Mode d'administration

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique de bonne qualité afin d'éliminer une perforation tympanique et de réaliser, si possible, un nettoyage atraumatique du conduit auditif externe. Si le tympan est mal vu, l'avis d'un ORL est souhaitable [28]. En cas de conduit rétréci, il est recommandé de mettre en place un tampon expansible dans le conduit, pour permettre une bonne pénétration des gouttes et le maintien d'une concentration locale d'antibiotiques élevée. En cas de tympan fermé il est possible d'utiliser des aminosides.

La durée du traitement est habituellement de 7 jours avec une fréquence de 2 à 4 instillations/jour. Ces schémas d'administration sont à moduler en fonction des libellés de l'AMM.

2.4.1.4 En conclusion

L'antibiothérapie locale est le traitement des otites externes.

En raison de la rareté des perforations tympaniques au cours des otites externes, l'utilisation de préparations contenant des aminosides est licite, hormis chez les patients ayant une perforation connue ou des antécédents évocateurs de perforation. Dans ce cas, les fluoroquinolones sont efficaces et bien tolérées. Actuellement, seule la ciprofloxacine a une AMM dans l'indication « otite externe à tympan non perforé » mais n'est pas commercialisée sous forme de gouttes auriculaires.

L'antibiothérapie par voie générale peut y être associée dans certaines situations liées au terrain (essentiellement diabète, otite maligne externe) ou à l'extension loco-régionale de l'otite.

Le traitement local inclut également un anesthésique voire des corticoïdes, car il s'agit d'une pathologie douloureuse. Il est recommandé de s'assurer que ce type de traitement n'associe pas des antibiotiques autres que ceux recommandés. Un traitement antalgique par voie générale est en règle nécessaire.

2.5 PATHOLOGIE DE L'OREILLE MOYENNE

2.5.1 Otite moyenne aiguë

Il n'existe pas d'étude évoquant l'intérêt d'une antibiothérapie locale dans l'otite moyenne aiguë qu'elle soit congestive ou purulente, perforée ou collectée, c'est-à-dire, avec ou sans otorrhée. Du reste, ces traitements locaux n'apparaissent ni dans les recommandations de la Société Française d'ORL [29], ni dans les recommandations officielles de l'Afssaps [30].

2.5.2 Otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert

2.5.2.1 Agents infectieux responsables

Les bactéries les plus couramment rencontrées dans l'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert sont *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (tableau 2).

Tableau 2 : Bactéries responsables d'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert (%)

	Supiyaphun [31] N=89	Indudharan [32] N=382	Legent [33] N=70	Papastravos [34] N=119	Po Wing Yuen [35] N=54	Pessey [36] N =106
<i>P aeruginosa</i>	24.7%	27.2%	34.3%	55.5%	33%	22.64%
<i>S aureus</i>	30.3%	23.6%	28.6%	29.4%	28%	29.30%
<i>S epidermidis</i>		8.8%		5.9%		2.83%
Autres <i>Pseudomonas</i>	7.9%	3.4%			6%	3.78%
<i>Klebsiella</i>	7.9%	3.2%				4.72%
<i>Acinetobacter</i>	5.6%	2.9%			2%	0.94%
<i>Enterobacter</i>	3.4%	3.6%		14.3%	6%	8.49%
<i>P mirabilis</i>	4.5%	7.4%	12.8%		7%	11.32%
<i>Streptococcus</i>		7%				1.89%
<i>H influenzae</i>		6.4%				
Autres BGN	3.4%	3.4%	12.8%			12.26%
Anaérobies		0.8%		16%	6%	
Autres			11.4%			1.83%

2.5.2.2 *Activité in vitro des différents antibiotiques sur les bactéries responsables d'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert*

Peu d'études rapportent la sensibilité aux antibiotiques utilisés par voie locale des bactéries isolées dans les otites chroniques à tympan ouvert. De plus cette sensibilité lorsqu'elle existe ne se base que sur des antibiogrammes sans détermination des CMI des antibiotiques testés.

2.5.2.3 *Efficacité clinique des différents antibiotiques*

Trois études (tableau 4) montrent que les fluoroquinolones et l'association néomycine-polymyxine B-hydrocortisone ont une efficacité similaire dans le traitement de l'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert non cholestéatomateuse. Le taux de récurrence d'environ 5% en moyenne est similaire. L'association d'une fluoroquinolone locale au traitement antibiotique par voie générale permet d'améliorer le taux de réponse clinique favorable de 75 à 95% [34]. L'efficacité clinique et bactériologique de la ciprofloxacine est supérieure chez les patients traités par voie locale à celle constatée chez les patients traités par voie orale [37, 38]. Il n'y a pas lieu d'effectuer de prélèvement en première intention.

Dans cette pathologie, une étude ouverte a montré l'efficacité de l'ofloxacine avec en fin de traitement une guérison clinique chez 91.6% des patients et un taux de réponse bactériologique de 95.8% [36].

Tableau 3 : efficacité clinique et bactériologique (%) des antibiotiques locaux dans le traitement de l'otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert non cholestéatomateuse

Efficacité	Legent [33] N=76		Miro [37] N=232		Tong [39] N=52		Pessey [36] N=106	
	clinique	bactériologie	clinique	bactériologie	clinique	bactériologie	clinique	bactériologie
Ciprofloxacine	57%	70%	91%	89%				
Ofloxacine					89%	81%	91.6%	95.8%
Néomycine-polymyxine-hydrocortisone			87%	87%	79%	75%		

2.5.2.4 *Conclusion*

Associée au nettoyage du conduit auditif externe, l'antibiothérapie locale est le traitement de cette pathologie. Les fluoroquinolones (actuellement, seule l'ofloxacine a une AMM dans cette indication) représentent le traitement de première intention en raison d'un spectre d'activité antimicrobienne adapté aux germes le plus souvent rencontrés dans cette pathologie et de leur absence d'ototoxicité. Les autres molécules peuvent également être utilisées, à l'exception des aminosides, contre-indiqués en raison du risque d'ototoxicité. En cas d'échec, le recours à un ORL est recommandé pour prélèvement bactériologique par aspiration, plus particulièrement chez l'enfant. Dans ce cas, un traitement par voie générale peut être instauré.

2.5.3 *Otite séro-muqueuse*

Dans l'otite séro-muqueuse le traitement antibiotique (local ou général) n'a aucune indication [29, 30].

2.5.4 *Otorrhée sur aérateurs transtympaniques*

2.5.4.1 *Agents infectieux responsables*

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* et *Branhamella catarrhalis* sont les principaux pathogènes responsables d'otorrhée après mise en place d'aérateurs transtympaniques, ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* [40].

2.5.4.2 Efficacité clinique des différents antibiotiques

Quelques études ont montré l'efficacité des antibiotiques locaux lors d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques. En fait, ces données concernent les antibiotiques les plus récents dans cette utilisation : les fluoroquinolones. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : résultats d'efficacité clinique et bactériologique de l'ofloxacine par voie locale lors d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques

	Dohar [40]	Goldblatt [41]	
Efficacité	Clinique	Clinique	Bactériologique
N	119 / 141 (84%)	116 / 140 (84%)	82 / 83 (99%)

L'étude ouverte de Dohar [40] a comparé l'efficacité de l'ofloxacine utilisée par voie locale (en prospectif) par rapport à un groupe historique (rétrospectif) au cours des otorrhées sur aérateurs transtympaniques. L'étude de Goldblatt [41] comparait l'efficacité dans cette situation de l'ofloxacine en traitement local versus l'association amoxicilline/acide clavulanique administrée par voie générale. Cette étude prospective randomisée a été menée en aveugle. Alors que l'efficacité clinique est analogue dans les deux bras le taux d'éradication bactériologique est plus important dans le groupe ofloxacine locale.

Pour ces deux études, la réponse clinique et bactériologique selon le germe en cause est résumée dans le tableau 5.

Tableau 5 : efficacité de l'ofloxacine locale dans les otorrhées sur aérateurs transtympaniques selon la bactérie responsable

	Dohar [40]		Goldblatt [41]	
Efficacité (%)	Bactériologique	Clinique	Bactériologique	Clinique
<i>Haemophilus influenzae</i>	100	83	93	68
<i>Branhamella catarrhalis</i>	100	87	93	71
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	94	88	100	67
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	96	96	82
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	97	83	100	81

2.5.4.3 Conclusion

Lorsque l'otorrhée sur aérateurs transtympaniques est isolée sans signes généraux associés, l'antibiothérapie locale est le traitement de première intention, après nettoyage du conduit auditif externe [29, 30]. L'antibiothérapie par voie générale est indiquée en cas d'otorrhée sur aérateurs transtympaniques lorsqu'il existe des signes généraux évocateurs d'une otite moyenne aiguë.

Les fluoroquinolones en administration locale sont le traitement de première intention (seule l'ofloxacine a l'AMM). Une réévaluation est nécessaire à 5 jours après le début du traitement. En cas de persistance de la symptomatologie ou de la présence de signes généraux, il est recommandé de réaliser un prélèvement bactériologique par aspiration, avant la mise en route d'une antibiothérapie par voie générale.

3 ANTIBIOTIQUES LOCAUX PAR VOIE NASALE, SINUSALE OU OROPHARYNGEE

3.1 ACTIVITE *IN VITRO* DE CES ANTIBIOTIQUES

La thyrothricine, la gramicidine et la bacitracine sont essentiellement actives sur les bactéries à Gram positif. Ils ont une activité indiscutable sur les streptocoques mais plus limitée sur les staphylocoques et plus particulièrement *Staphylococcus aureus*. Les résistances acquises ne semblent pas être fréquentes, il ne paraît pas exister de résistance croisée avec d'autres familles d'antibiotiques.

Le spectre d'activité des aminosides (framycétine, néomycine) n'inclut ni les streptocoques ni les staphylocoques résistants à la méticilline.

La colistine est inactive sur toutes les bactéries à Gram positif.

Les tétracyclines présentent des taux de résistance acquise élevés pour les staphylocoques résistants à la méticilline et certaines espèces de streptocoques dont *Streptococcus pneumoniae*.

Le pouvoir sélectionnant des aminosides et de la tétracycline est parfaitement connu et des résistances à plusieurs familles d'antibiotiques peuvent être associées (plasmidiques ou chromosomiques). Les spécialités comportant ces principes actifs sont donc susceptibles de sélectionner des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques.

3.2 TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX PAR VOIE NASALE, SINUSALE OU OROPHARYNGEE

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de ces produits sont des réactions locales au traitement et des réactions cutanées et/ou allergiques (prurit, urticaire, éruptions, œdèmes de localisations diverses). Ces réactions peuvent parfois être sévères (œdème de Quincke, choc anaphylactique).

3.3 EFFICACITE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE NASAL OU SINUSAL

3.3.1 Formes galéniques

3.3.1.1 Gouttes nasales, pulvérisations nasales

Les études d'efficacité sont inexistantes ; il manque des études comparant antibiotique et lavage au sérum physiologique. Le temps de présence *in situ* de l'antibiotique n'est pas clairement évalué mais le temps de contact avec la muqueuse est *a priori* très bref. De plus, on ne sait pas si les principes actifs atteignent leur cible bactérienne.

La démonstration de l'intérêt des antibiotiques contenus dans ces préparations n'a jamais été apportée.

3.3.1.2 Instillations endosinusiennes

L'évaluation de l'efficacité des antibiotiques administrés après instillation endosinusienne (utilisation classiquement réservée aux spécialistes ORL après ponction de sinus ou intervention sur sinus), n'est pas récente et comporte des insuffisances importantes : les rares études existantes sont plus en faveur de l'utilisation d'un corticoïde local que d'un antibiotique local. On note l'absence d'étude comparant un traitement antibiotique par voie endosinusienne à un traitement antibiotique par voie générale, ou à un traitement symptomatique, ou même à une simple ponction drainage de sinus. De plus, il faut noter l'absence de données de diffusion dans les tissus endosinusiens.

3.3.1.3 Aérosols

Il n'y a pas d'indication à l'administration d'antibiotiques par aérosolisation dans les infections nasales ou sinusiennes.

3.3.2 Efficacité des antibiotiques locaux dans les pathologies nasales et sinusiennes

3.3.2.1 Rhinites et rhinopharyngites aiguës et chroniques

Les rhinopharyngites sont d'origine virale. Il s'agit d'une pathologie bénigne d'évolution spontanément favorable en 7 à 10 jours dans la grande majorité des cas. Il faut rappeler que le caractère purulent de la rhinorrhée pas plus que la fièvre ne sont pas synonymes d'infection bactérienne. L'intérêt des antibiotiques tant par voie locale que par voie générale, n'a jamais été démontré dans cette indication, ni dans la réduction de la durée des

symptômes ni dans la prévention des complications. Par ailleurs, ces produits n'ont pas été cités dans les recommandations officielles concernant la prise en charge des rhinopharyngites [42].

Il est rappelé que le lavage et le mouchage restent le traitement de première intention de ces pathologies.

3.3.2.2 Rhino-sinusites infectieuses bactériennes aiguës

L'antibiothérapie par voie générale a modifié la prise en charge des sinusites aiguës maxillaires purulentes. Les indications de drainage, de lavage de la cavité sinusienne sont devenues rares. Il n'y a pas lieu d'utiliser d'antibiotiques à usage endosinusal. Les spectres d'activité *in vitro* des différents produits présents dans des spécialités à administration endosinusal (aminosides, oxytétracycline) ne sont pas toujours bien adaptés. En effet les agents infectieux les plus souvent impliqués sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, les streptocoques et plus rarement des anaérobies lorsqu'un foyer dentaire est en cause. Lors de sinusites chroniques bactériennes on retrouve ces mêmes bactéries auxquelles s'ajoutent des bacilles à Gram négatif tels que *Pseudomonas aeruginosa*, des entérobactéries, des anaérobies. Or les aminosides sont inactifs sur les streptocoques et les anaérobies. La tétracycline n'est pas active sur la totalité des bactéries en cause du fait de nombreuses résistances acquises.

Les antibiotiques locaux n'ont pas de place dans les recommandations officielles concernant la prise en charge des sinusites [42, 43].

3.4 EFFICACITE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE OROPHARYNGE

3.4.1 Formes galéniques : pastilles, comprimés à sucer, collutoires, solutions pour bain de bouche

Leur effet est principalement antalgique. L'intérêt de l'antibiotique contenu dans la préparation n'a jamais été démontré. Globalement, les études cliniques sont anciennes, de méthodologie très discutable. Les principales critiques portent sur les points suivants : critères d'inclusion peu précis et très généraux, critères de jugement sans rapport avec l'infection, choix du comparateur non adapté à la démonstration d'efficacité, nombre faible de sujets.

Les associations d'antibiotiques ne sont pas justifiées. La démonstration d'efficacité d'une association antibiotique avec une autre substance (anesthésique local, corticoïde) n'est pas satisfaisante car l'effet symptomatique éventuellement observé est probablement lié à l'action antalgique/anti-inflammatoire plus qu'à l'action anti-infectieuse de l'association.

3.4.2 Efficacité des antibiotiques locaux dans les angines

Les angines sont d'origine virale dans 60 à 90% des cas. Celles qui relèvent d'un traitement antibiotique sont dues quasi exclusivement au streptocoque de groupe A. Le traitement antibiotique vise alors à prévenir les complications post-streptococciques. Il est administré par voie générale. Les antibiotiques locaux n'ont pas de place dans les recommandations officielles concernant la prise en charge des angines [42].

3.5 RAPPORT BENEFICE/RISQUE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX A USAGE NASAL, SINUSAL OU ORO-PHARYNGE

En termes d'efficacité : les antibiotiques contenus dans les spécialités administrables par voie locale en ORL ne sont pas utiles à la guérison de pathologies telles que les rhinopharyngites et les sinusites maxillaires aiguës ; l'activité antibactérienne de ces antibiotiques n'a pas démontré son intérêt dans la réduction des symptômes ni dans la prévention des complications de ces infections.

Ceci peut être expliqué par les faits suivants :

- ces pathologies sont majoritairement d'origine virale et d'évolution le plus souvent spontanément favorable,
- les spectres d'activité antibactérienne de ces antibiotiques couvrent mal ou pas du tout les bactéries pathogènes responsables des éventuelles complications bactériennes de ces infections.

En termes de sécurité d'emploi : outre les effets indésirables classiquement rapportés lors de l'utilisation de ces médicaments, essentiellement à type d'irritations locales, de réactions cutanées et/ou allergiques, ces antibiotiques peuvent être nocifs en favorisant l'apparition et la diffusion des résistances bactériennes aux antibiotiques en France ; cet impact écologique est d'autant plus préoccupant pour la collectivité :

- qu'il existe une utilisation par voie générale d'antibiotiques appartenant à la même famille pharmacologique,
- que l'antibiotique a un pouvoir sélectionnant de bactéries résistantes,
- que des résistances à plusieurs familles d'antibiotiques peuvent être associées au sein de la même espèce bactérienne.

Ainsi, la balance bénéfico-risque de ces antibiotiques locaux a été jugée négative.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Spectre d'activité des antibiotiques : <http://afssaps.sante.fr>, rubrique « Documentation et publications »
- 2- Hillen U, Geier J, Goos M. Contact allergies in patients with eczema of the external ear canal. Results of the information network of dermatological clinics and the german contact allergy group. *Hautartz*, 2000; 52(4): 239-43
- 3- Robinson PM. Contact sensitivity to gentamicin-hydrocortisone ear drops. *J Laryngol Otol* 1988; 102 : 577-8
- 4- Hui Y, Park A, Crysedale WS, Forte V. Ototoxicity from otosomal aminoglycosides. *J Otolaryngol* 1997; 26 : 53-6
- 5- Green KMJ, Lappin DWP, Curley JWA, de Carpentier JP. Systemic absorption of gentamicin ear drop. *J Laryngol Otol* 1997 ; 111 : 960-2
- 6 Harada T, Iwamori M, Nagai Y, Nomura Y. Ototoxicity of neomycin and its penetration through the round window membrane into the perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986 ; 95 : 404-8.
- 7- Chatterjee BD, Chakraborti CK, Majumdar PK, Mukherjee. Effect of antimicrobials on the microflora of chronic suppurative otitis media. *Indian J Med Res* 1985 ; 82 : 412-20
- 8- Van Ginkel CJW, Bruintjes TJD, Huizing EH. Allergy due to topical medications in chronic otitis externa and chronic otitis media. *Clin Otolaryngol* 1995 ; 20 : 326-8
- 9- Hester TO, Jones RO, Archer SM, Haydon RC. Prophylactic antibiotic drops after tympanostomy tube placement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 445-8
- 10- Stupp H, Küpper K, Lagler , Quante M. Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audio* 1973; 12: 350-63
- 11- Sichel JY, Eliashar R, Pltnik M, Sohmer H, Elidan J. Assesment of vestibular ototoxicity of ear drops by recording of vestibular evoked potentials to acceleration impulses. *Am J Otol* 2000; 21: 192-5
- 12- Claes J, Van de Heyning PH, Creten W, Van Hoof M. Side effects of repeated otosomal application of fosfomycin: an animal study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 951-5
- 13- Jakob T, Whright CJ, Robinson K, Meyerhoff WL. Ototoxicity of topical ticarcillin and clavulanic acid in the chinchilla. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 39-43
- 14- Brownlee RE, Hulka GF, Prazma J, Pillsbury HC. Cirpofloxacin. Use as a topical otic preparation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 392-6
- 15- Bagger-Sjoberg D, Lundman L, Nilsson-Ehle I. Cirpofloxacin and the inner ear – A morphological and round window membrane permeability study. *ORL* 1992; 54: 5-9
- 16- Linder TE, Zwicky S, Brandle P. Ototoxicity of ear drops: a clinical perspective. *Am J Otol* 1995; 16: 653-7
- 17- Bath AP, Walsch RM, Bance ML, Rutka JA. Ototoxicity of topical gentamicin. *Laryngoscope* 1999; 109: 1088-93
- 18- Hui Y, Park A, Crysedale WS, Forte V. Ototoxicity from otosomal aminoglycosides. *J Otolaryngol* 1997 ; 26 : 53-6
- 19- Morizono T. Toxicity of otosomal drops : animal modeling. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990 ; 99 : 42-5
- 20- Podoshin L, Fradis M, Bendavid J. Ototoxicity of ear drops in patients suffering from chronic otitis media. *J Laryngol Otol* 1989 ; 102 : 46-50
- 21- Marais J, Rutka JA. Ototoxicity and topical ear drops. *Clin Oto Laryngol* 1998; 23: 360-7
- 22- Brown OE, Meyerhoff WL. Topical agents : efficacy of treatment in humans. Bluestone CD, Kenna MA eds. Workshop on chronic suppurative otitis media : etiology and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988 ; 97(Suppl 131) : 38-40

- 23- Jones RN, Milazzo J, Seidlin M. Ofloxacin otic solution for treatment of otitis externa in children and adults. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123: 1193-200
- 24- Pistorius B, Westberry K, Drehobl M, Williams D, Bock T, Lucente FE, Shan M, Perroncel R, Heyd A. Prospective randomised, comparative trial of ciprofloxacin otic drops with or without hydrocortisone vs. polymyxine B-neomycin-hydrocortisone otic suspension in the treatment of acute diffuse otitis externa. Infect Dis Clin Prat 1999 ; 8 : 387-95
- 25- Simpson ML, Markham A. Ofloxacin otic solution. A review of its use in the management of ear infections. Drugs 1999; 58: 509-31
- 26- Hawke M, Wong J, Kraiden S. Clinical and microbiological features of otitis externa. J Otolaryngol 1984; 13: 289-95
- 27 - Ruth M, Ekström T, Aberg B, Edström B. A clinical comparaison of hydrocortisone butyrate with oxytetracycline/hydrocortisone acetate-polymyxin B in the local treatment of acute external otitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1990; 247: 77-80
- 28- Société Française d'ORL. Utilisation des gouttes et poudres à usage auriculaire. Presse Med 2002 ; 31(39) : 1849-59
- 29 - Recommandations pour la Pratique Clinique. Les thérapeutiques péri opératoires en chirurgie endonasale. http://www.orl-France.org/rec_endonasal2001.pdf
- 30 - Afssaps. Recommandations en antibiothérapie courante: Otites moyennes aiguës. Med Mal Infect 2001
- 31- Supiyaphun P, Kerekhanjanarong V, Koranasophonepun J, Sastarasadhit V. Comparison of ofloxacin otic solution with oral amoxycillin plus chloramphenicol ear drop in treatment of chronic suppurative otitis media with acute exacerbation. J Med Assoc Thai 2000 ; 83 : 61-8
- 32- Indudharan R, Ashraful Haq J, Aiyar S. Antibiotics in chronic suppurative otitis media: a bacteriological study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 440-5
- 33- Legent F, Bordure P, Beauvillain C. Etude comparative de la ciprofloxacin et de l'amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de l'otite chronique. Med Mal Infect 1993 ; 23 : 14-20
- 34- Papastravos T, Giamarellou H, Varlejides S. Role of aerobic and anaerobic microorganisms in chronic suppurative otitis media. Laryngoscope 1986; 96: 438-42
- 35- Po Wing Yuen, Yin Chau P, Wei WI. Ofloxacin eardrop treatment for active chronic suppurative otitis media: prospective randomised study. J Otolaryngol 1995; 3: 206-8
- 36 - Pessey JJ, Barry B, Bébéar JP, Bonfils P, Charachon R, Dubreuil C, Fraysse B, Leclech G, Legent F, Legros M, Romanet P, Simon C, Uziel A. Etude de l'efficacité et de la tolérance de l'ofloxacin en solution auriculaire dans la suppuration des cavités d'évidement et la préparation pré-opératoire des otites chroniques non ostéïtiques. Rev Soc Fr ORL 1998 ; 40 : 45-51
- 37- Miro N and the Spanish ENT study group. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single dose containers or combination of polymyxin B, neomycin and hydrocortisone suspension. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123: 617-23
- 38- Esposito S, d'Errico G, Montanaro C. Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 557-9
- 39- Tong MCF, Woo JKS, Andrew van Hasselt C. A double-blind comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycin-polymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative media. J Laryngol Otol 1996; 110: 309-14
- 40- Dohar JE, Garner ET, Nielsen RW, Biel MA, Seidlin M. Topical ofloxacin treatment of otorrhea in children with tympanostomy tubes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 ; 125 : 537-45

41 - Goldblatt EL, Dohar J, Nozza RJ, Nielsen RW, Goldberg T, Sidman JD, Seidlin M. Topical ofloxacin versus systemic amoxicillin/clavulanate in purulent otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998 ; 46 : 91-101

42- Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : <http://afssaps.sante.fr>, rubrique « Documentation et publications »

43 - Goh YH, Goode RL. Current status of topical nasal antimicrobial agents. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 875-80