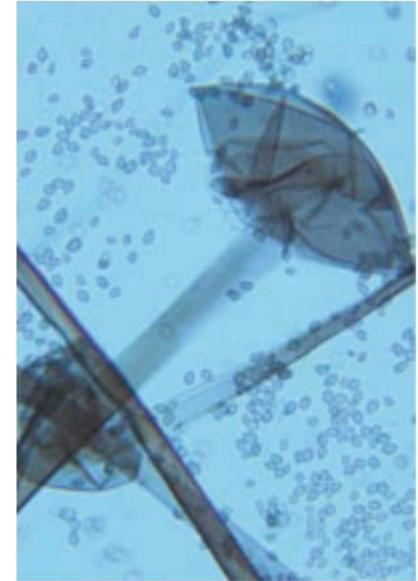




Otite maligne externe Mucormycoses Des maladies en voie de disparition?



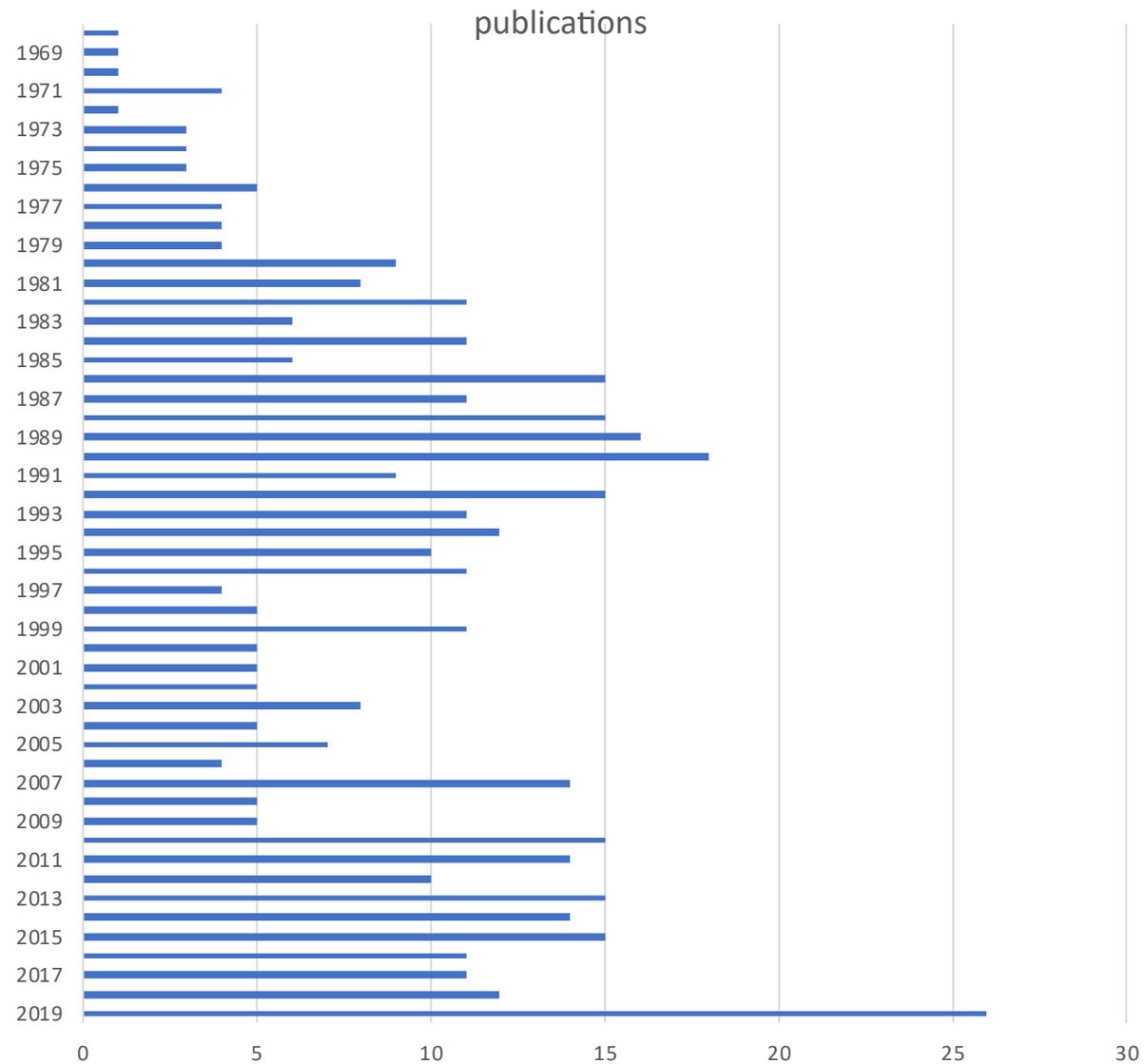
Dr Olivier Robineau

Servie Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, CH Dron

Conflits d'intérêt

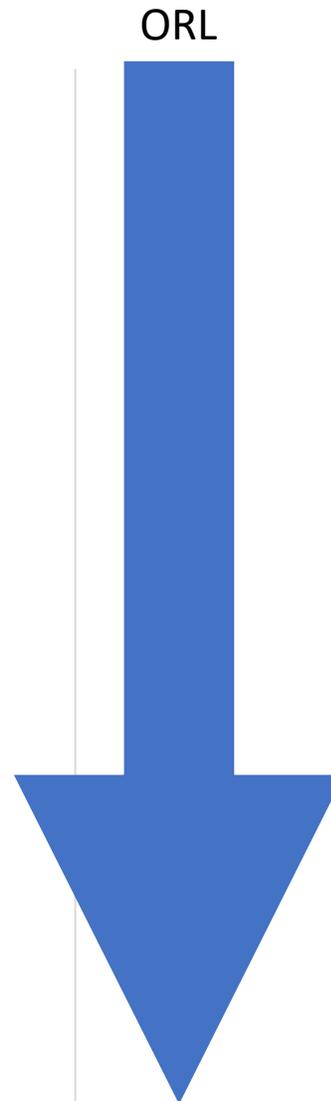
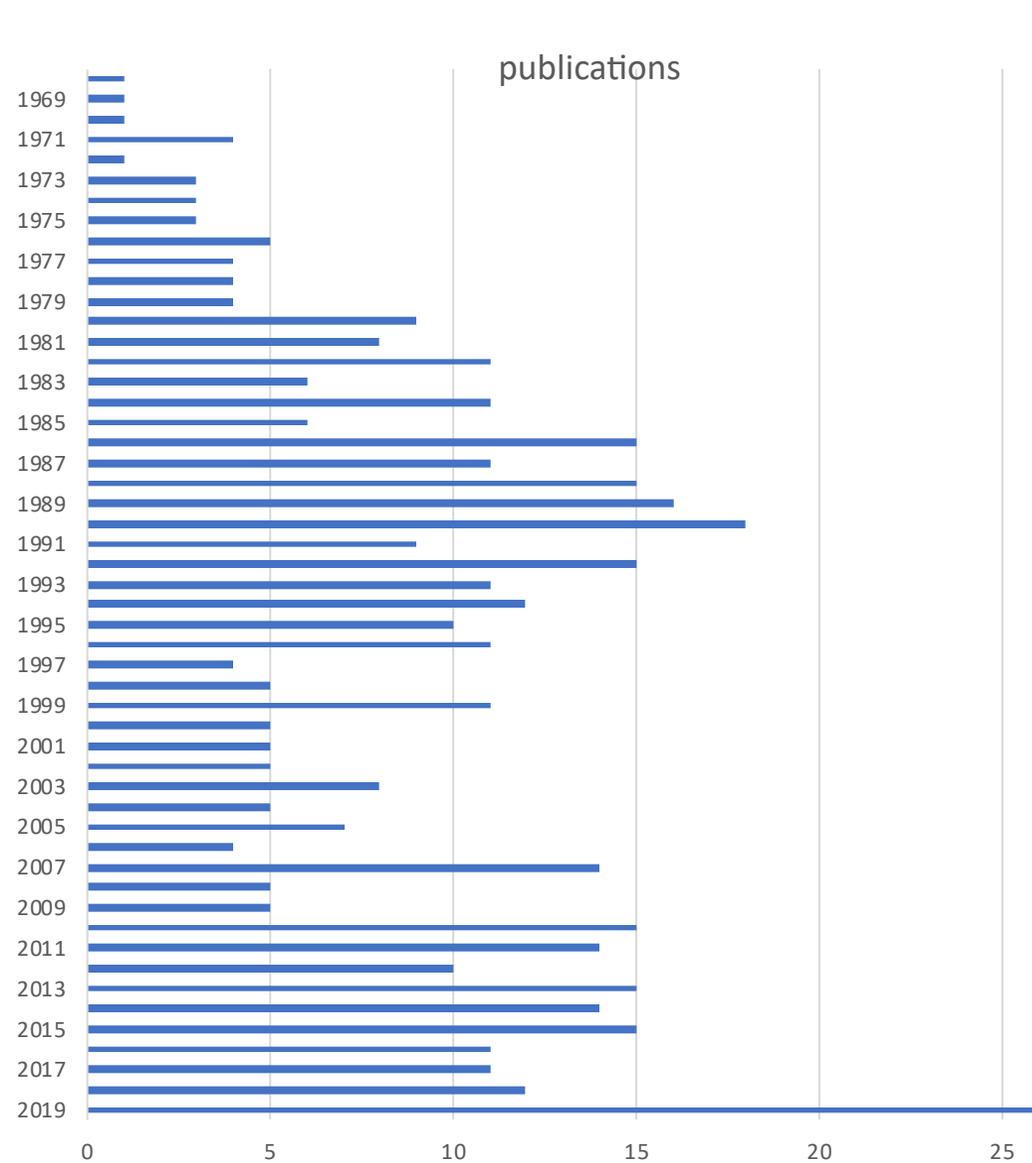
- Participation à des boards:
 - Gilead
 - MSD
 - VliV

Une maladie en voie de disparition scientifique?



Que se passe-t-il en 2019?

Une maladie en voie de disparition scientifique?



Que se passe-t-il en 2019?

Otite Maligne Externe: définition et historique

- Première description microbiologique 1959¹: *Pyocyaneous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma.*
- Première définition: 1968²
 - Otite maligne externe
- Première classification clinique et tentative de changement de nom: 1985³ : Necrotizing Otitis Externa
- Première classification radio-bacterio-clinique: 1991⁴

1 Meltzer PE, Kelemen G, Laryngoscope, 1959

2 Chandler et col, Laryngoscope, 1968

3 Corey et col, Am J otol, 1985

4 Levenson, Laryngoscope, 1991

Facteurs de risques

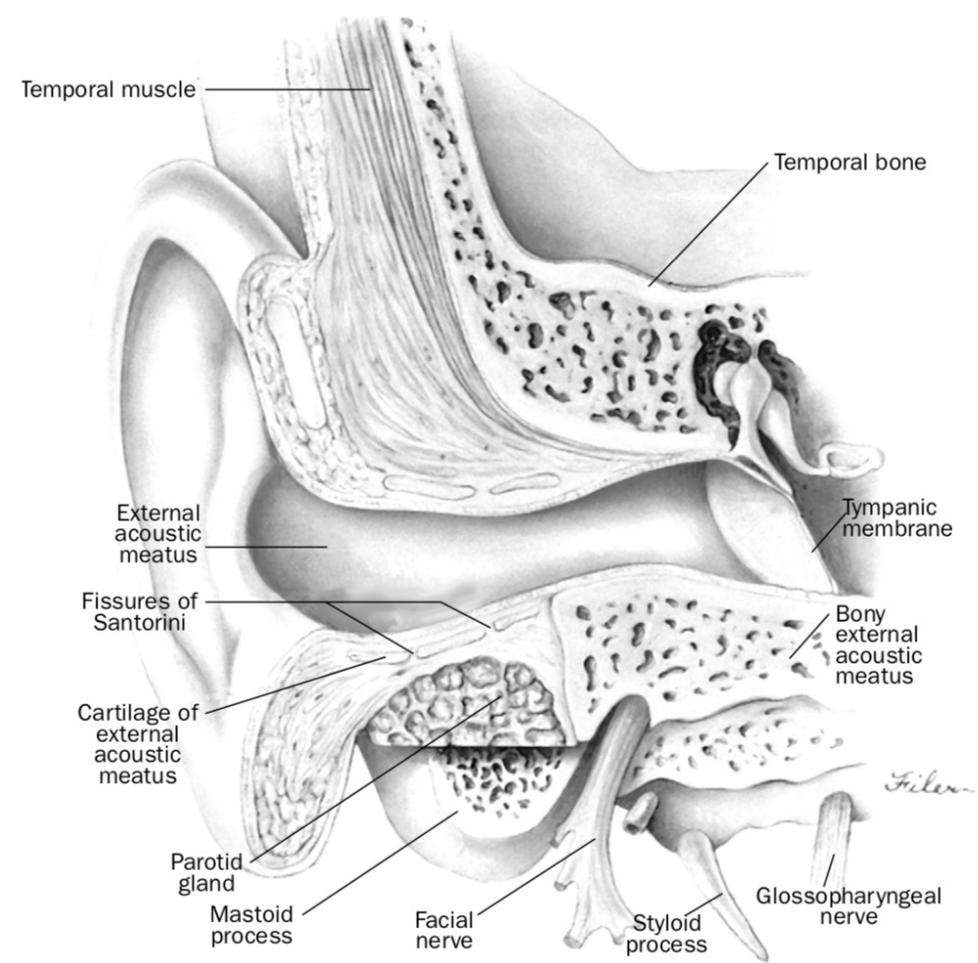
- Diabète déséquilibré
- Gestes intra-auriculaires
- Irrigation auriculaire (bouchons de cerumen)
- Immunodépression: VIH et hémopathies



Changements épidémiologiques

Définition anatomo-clinique

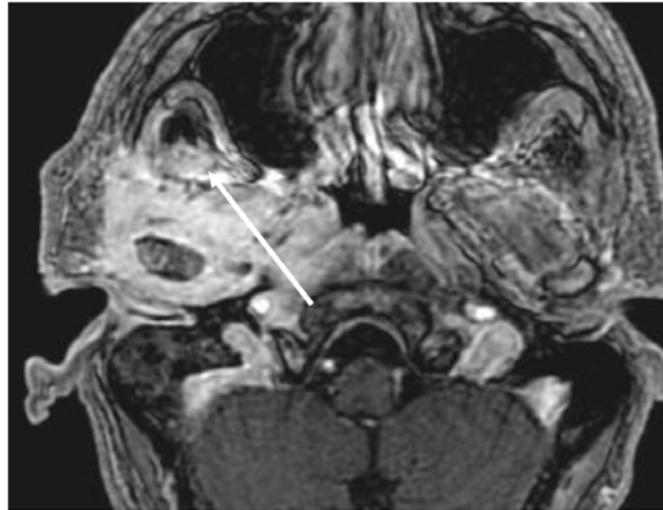
- Otite externe traînante, résistante au traitement local [2]
- otalgie et/ou otorrhée purulente.
- hyperthermie inconstante.
- L'otoscopie :
 - CAE inflammatoire et sténosé,
 - sécrétions purulentes
 - exposition osseuse et/ou cartilagineuse.
 - tissu de granulation et polype sentinelle.
 - Tympan normal
- Complications:
 - atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire,
 - paralysie faciale périphérique et une atteinte des autres nerfs crâniens
 - thrombose vasculaire, méningite, abcès endocrânien.



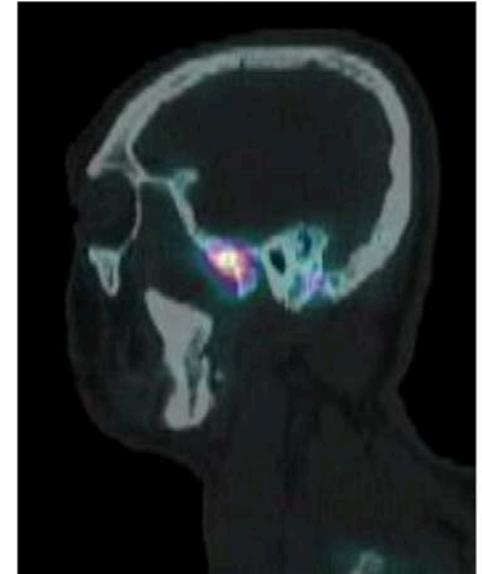
D'après Chabbert et col 2017

Rubin et col, Lancet infect dis 2004

Apport de l'imagerie et de la biologie



1./CRANE FP_T



CRP: peu discriminant
VS : élevée (80 mm)
Leucocytes: non informatifs

D'après Chabbert et col 2017
Rubin et col, Lancet infect dis 2004

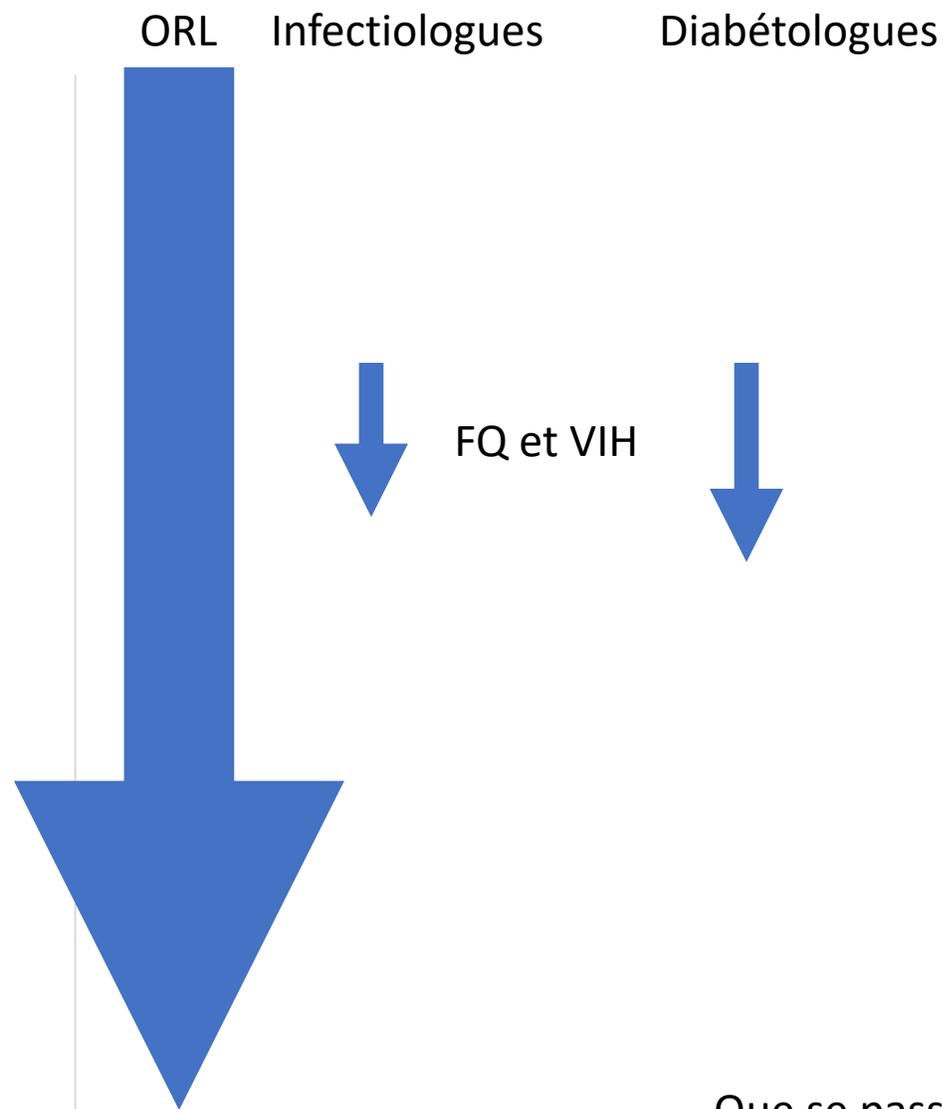
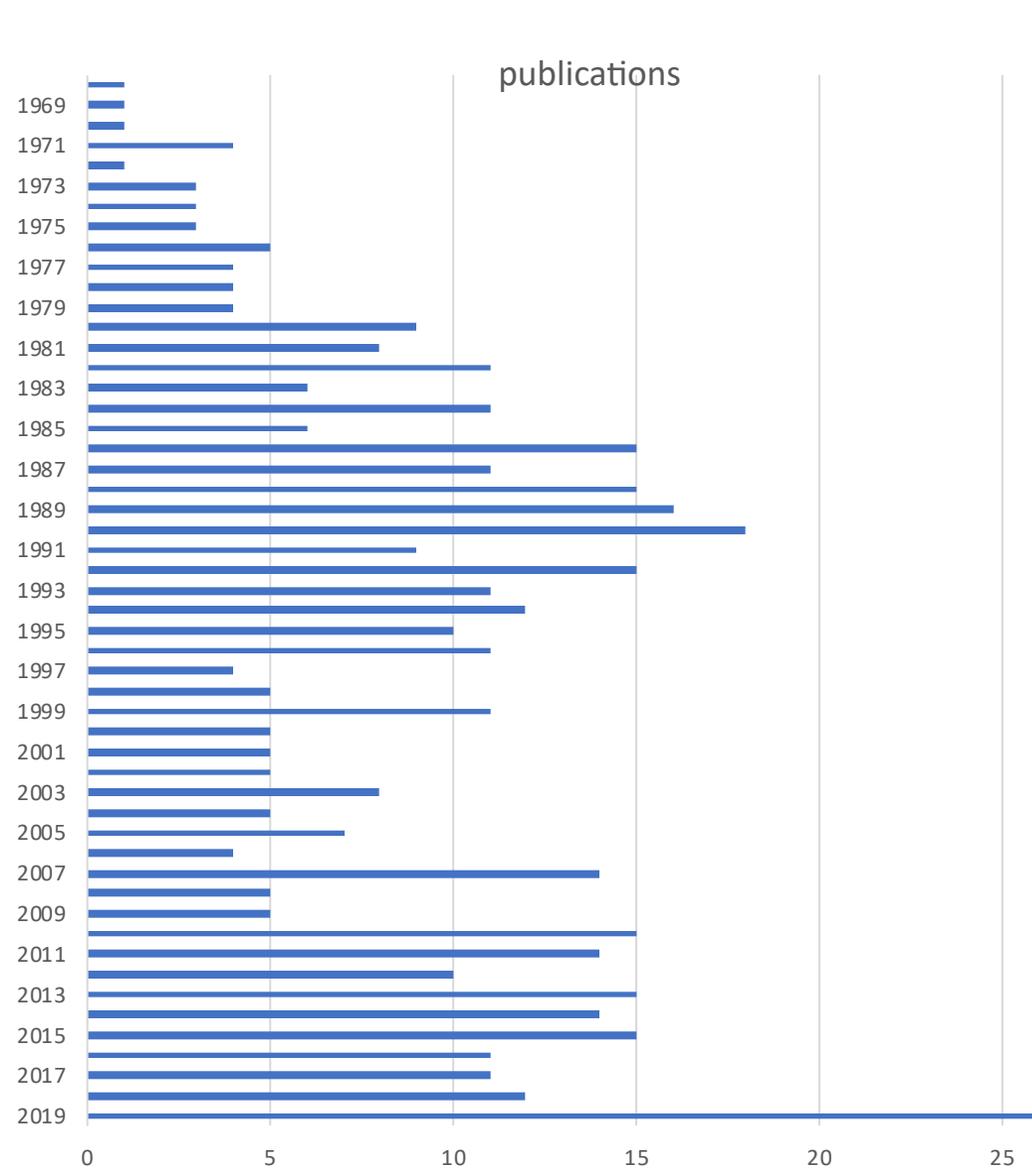
physiopathologie et microbiologie

- Physiopathologie mystérieuse:
 - Lien avec le diabète mais pas avec l'insulino-dépendance
 - Age est un FdR majeur
 - Modification du pH du cerumen?
 - Microangiopathie?
- Microbiologie:
 - 50% des cas répertoriés sont documentés (prélèvements locaux ++)
 - *P. aeruginosa* dans 70% des prélèvements
 - *S. aureus*
 - BGN
 - Infections fongiques en voie d'apparition?

Classification

- Signes majeurs :
 - Douleur
 - Exsudat
 - Œdème
 - Tissus de granulation
 - Micro abcès
 - Scintigraphie au technétium 99 positive
- Signes mineurs:
 - Pseudomonas
 - radiographie évocatrice
 - Diabète
 - Atteinte des paires crâniennes
 - terrain débilité.
 - Sujet âgé

Une maladie en voie de disparition scientifique?



Que se passe-t-il en 2019?

Traitement

- Historique:
 - Chirurgie de débridement
 - C3G+ aminoside
- Ceftazidime+aminoside
- Ceftazidime+ciprofloxacine
- Ciprofloxacine seule: PEC en ville
- Thérapeutique adjuvante:
 - Caisson hyperbare
 - chirurgie

Mader JT Arch Otolaryngol 1982

Sadé et col BMJ 1989

Rubin et col, Lancet infect dis 2004

Traitement

- Historique:

- Chirurgie de
- C3G+ aminoc

Ciprofloxacin resistance developing during treatment of malignant otitis externa

- Ceftazidime+

- Ceftazidime+ *J Antimicrob Chemother* 1993; **32**: 163–164

- Ciprofloxacine seule: PEC en ville

- Thérapeutique adjuvante:

- Caisson hyperbare
- chirurgie

Mader JT Arch Otolaryngol 1982

Sadé et col BMJ 1989

Rubin et col, Lancet infect dis 2004

Traitement

- Historique:
 - Chirurgie de débridement
 - C3G+ aminoside
- Ceftazidime+aminoside
- Ceftazidime+ciprofloxacine
- Thérapeutique adjuvante:
 - Caisson hyperbare
 - chirurgie

Efficacy of Oral Ciprofloxacin Plus Rifampin for Treatment of Malignant External Otitis

Jennifer Rubin, MD; Gary Stoehr, PharmD; Victor L. Yu, MD;
Robert R. Muder, MD; Akbar Matador, MD; Donald B. Kamerer, MD

• Malignant external otitis is an invasive pseudomonal infection characteristically afflicting the elderly patient with diabetes mellitus. Therapy has traditionally consisted of the long-term administration of combination parenteral antibiotics, but morbidity and mortality remain substantial despite this therapy. We treated 11 consecutive patients with the oral combination of ciprofloxacin (750 mg twice daily) and rifampin (600 mg twice daily) for 6 to 12 weeks (mean, 8 weeks). *Pseudomonas aeruginosa* was isolated from ear canal or mastoid, and bone destruction was documented by computed tomography in all patients. Seven patients (64%) had ear irrigation before onset of the infection. Ten patients fulfilled the criteria of both clinical and bacteriologic cure. No serious adverse reaction to either antibiotic was observed. Otagia and otorrhea responded at a mean of 6 and 4 days, respectively, following the initiation of therapy. The eryth-

rocyte sedimentation rate fell from a mean pretherapy value of 81 mm/h (range, 41 to 138 mm/h) to 18 mm/h (range, 3 to 45 mm/h) after the completion of antibiotic therapy. Minimum inhibitory and bactericidal concentrations established that all organisms were sensitive to ciprofloxacin. Time-kill curve and checkerboard assays failed to demonstrate either synergy or antagonism between ciprofloxacin and rifampin. Serum inhibitory and bactericidal titers showed minimal increase in inhibition and killing of the bacteria with the addition of rifampin. Rifampin did not alter the pharmacokinetics of ciprofloxacin. The successful use of oral antibiotics for this difficult infection may be a major advance. Reduction in antibiotic costs and hospitalization and convenience of oral administration were of notable benefit.

(*Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:1063-1069)

ficult to eradicate and recurrence is common.

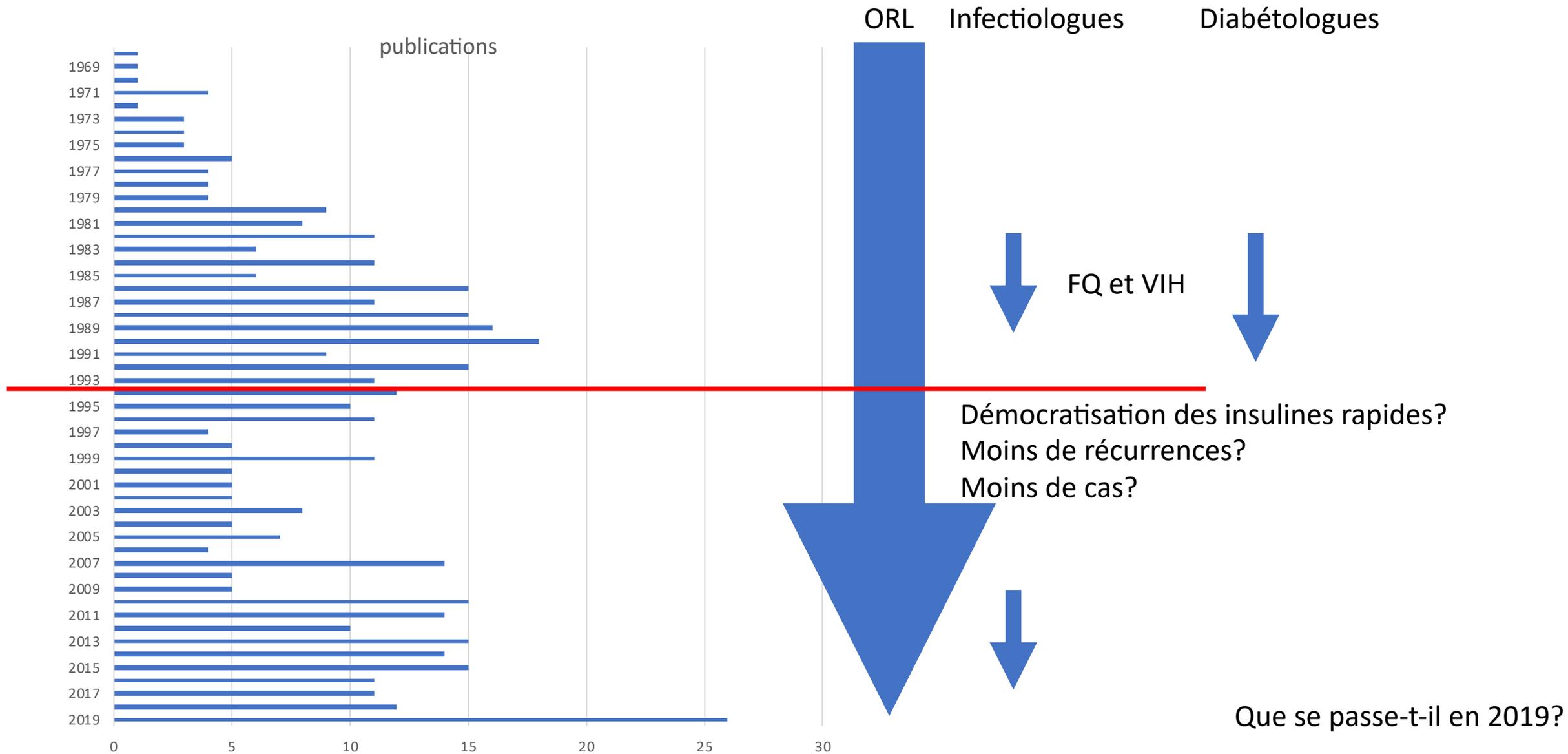
Although antibiotic therapy has never been evaluated in controlled trials, the accepted therapy consists of an aminoglycoside used in combination with an antipseudomonal β -lactam agent for 4 to 12 weeks. This regimen is inconvenient, requires prolonged hospitalization, and subjects the patients to the adverse effects of ototoxic and nephrotoxic reaction associated with aminoglycoside therapy. Furthermore, even with prolonged administration of parenteral antibiotics, failure rates approach 20%.¹⁻¹⁵

Given the degree of morbidity and the disadvantages of prolonged hospitalization with intravenous therapy, we offered 11 patients an experimental regimen of the oral antimicrobial agents ciprofloxacin and rifampin. Four of the study patients had experienced a recurrence of malignant external otitis despite 8 to 19 weeks of prior combination β -lactam and aminoglycoside therapy, 5 patients had received prior parenteral antipseudomonal therapy of suboptimal duration, and 2 patients received this oral combina-

Accepted for publication March 28, 1989.
From the Departments of Otolaryngology (Drs Rubin, Matador, and Kamerer), Medicine (Drs Yu and Muder), and Pharmacy Practice (Dr Stoehr), University of Pittsburgh (Pa).
Reprint requests to University of Pittsburgh School of Medicine, 968 Scaife Hall, Pittsburgh, PA 15261 (Dr Yu).

Malignant (necrotizing, invasive) external otitis is a severe bacterial infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* that frequently progresses to an osteomyelitis of the base of the skull.¹ The infection is notoriously dif-

Une maladie en voie de disparition scientifique?



2019

- 9 articles comportant des infections fongiques
- 4 séries de cas comportant des infections fongiques
- Emergences d'articles asiatiques
- Premiers articles épidémiologiques solides (773 cas)

Key points

- The average annual incidence rate of malignant otitis media was 0.221 per 100 000 people.
- The highest annual incidence rate of malignant otitis media was found in the ≥ 65 -year age group (1.113 per 100 000 people).
- The lowest annual incidence rate of malignant otitis media was encountered in the group younger than 18 years (0.018 per 100 000 people).
- Secular decreases in incidence rates of malignant otitis media for all age groups were found across the 15-year study period.

Variable	Malignant otitis externa	
	Total no.	%
Age (years), mean (standard deviation)	62.8 (18.0)	
Males	479	62.0
Hyperlipidemia	5	0.6
Hypertension	215	27.8
Diabetes	417	53.9
Coronary heart disease	16	2.1
Congestive heart failure	14	1.8
Chronic pulmonary diseases	49	6.3
Chronic kidney diseases	32	4.1
Urbanisation level		
1 (most urbanised)	113	14.6
2	134	17.3
3	53	6.9
4	93	12.0
5 (least urbanised)	380	49.2
Geographic region		
Northern	305	39.5
Central	168	21.7
Southern	290	37.5
Eastern	10	1.3
Monthly income (US\$)		
\$1-530	266	34.4
\$530-830	368	47.6
\geq \$830	139	18.0
Length of stay (days), mean (standard deviation)	13.9 (13.0)	
In-hospital mortality	20	2.6

Conclusion

- Peut-être une diminution des cas répertoriés
- PEC ambulatoire « hors des radars »
- Traitement précoce par les MT
 - Diminution des cas ou retard à la PEC systémique?
- Regain d'intérêt, au moins pour la mycologie

Mucormycoses

- champignons ubiquitaires
 - Ordre des Mucorales, classe des zygomycètes
- 3^{ème} infection fongique invasive: cas répertoriés croissants:
 - Nouvelles immunodépressions
 - Espérance de vie en hausse

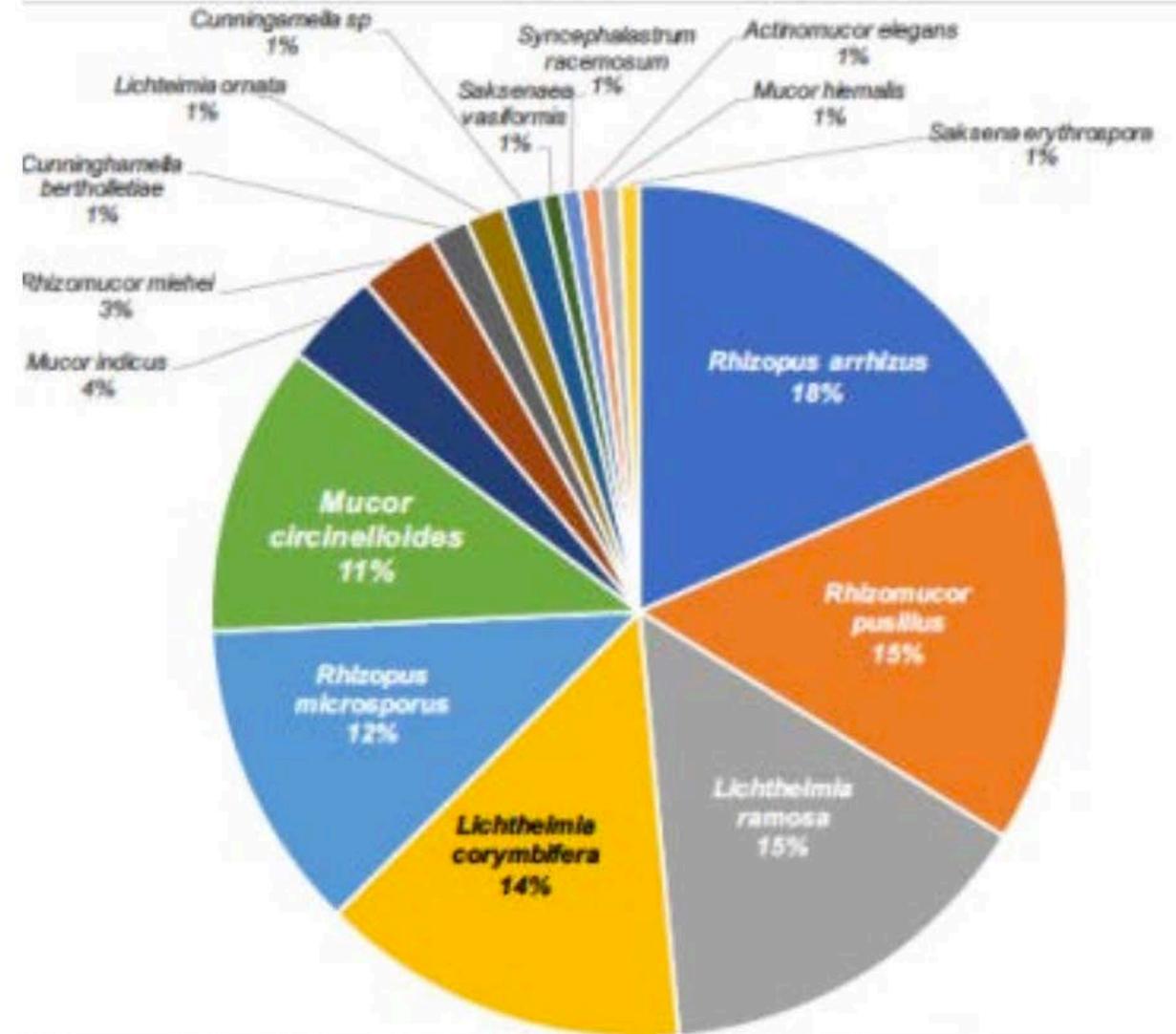


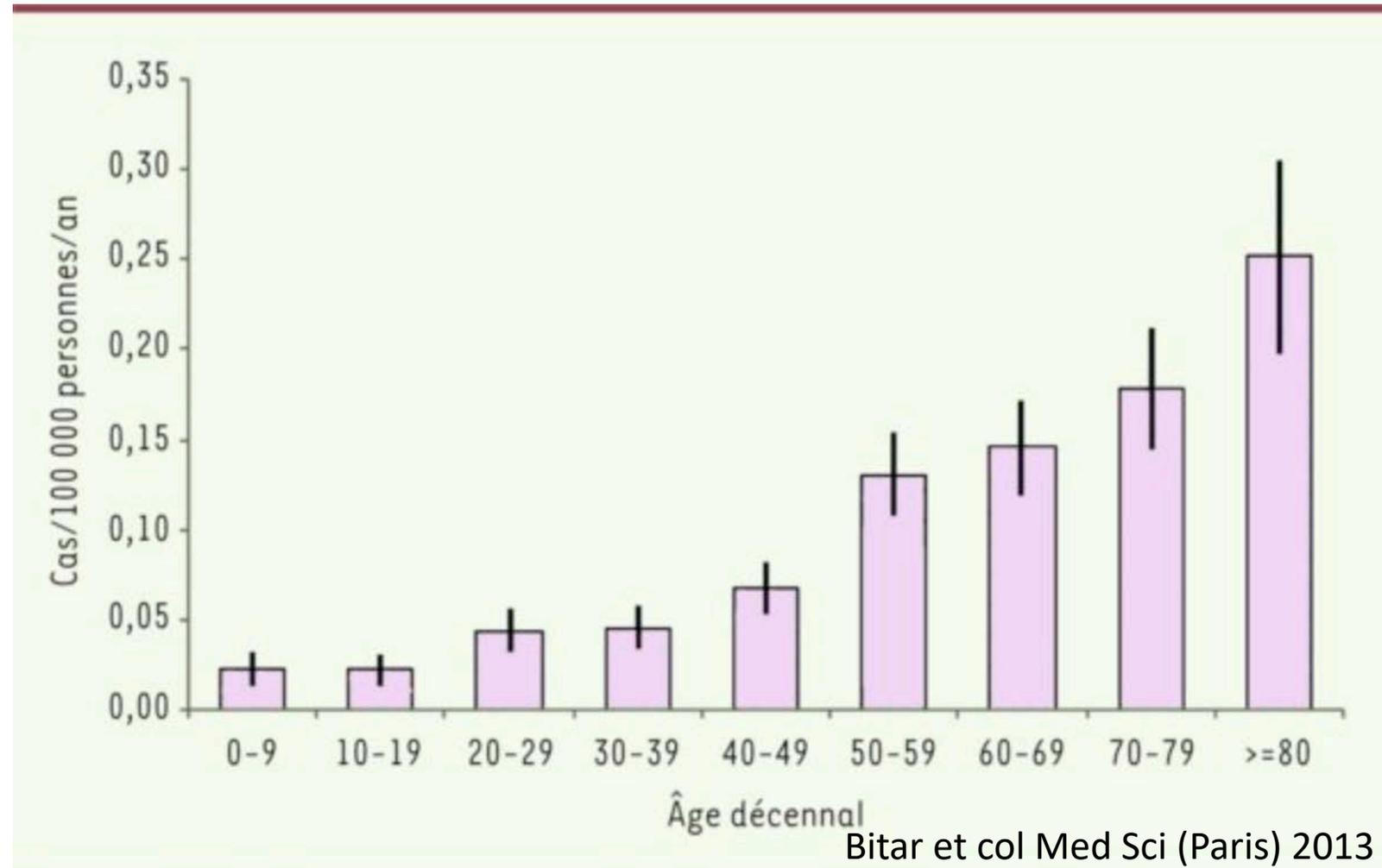
Figure 18 : Répartition des espèces de Mucorales
136 isolats analysés au CNRMA (RESSIF, 2012-2016)

Mucormycose et diabète

- Reste le premier FdR de mucomycose dans le monde
 - Référencements des cas du « sud »
 - Explosion de l'épidémie de diabète
 - Nombre croissant en France
- Au second plan dans la littérature récente:
 - Formes « plus invasives » et »plus mortelles » en hématologie et chez les transplantés
 - Organisation de la recherche

Epidémiologie

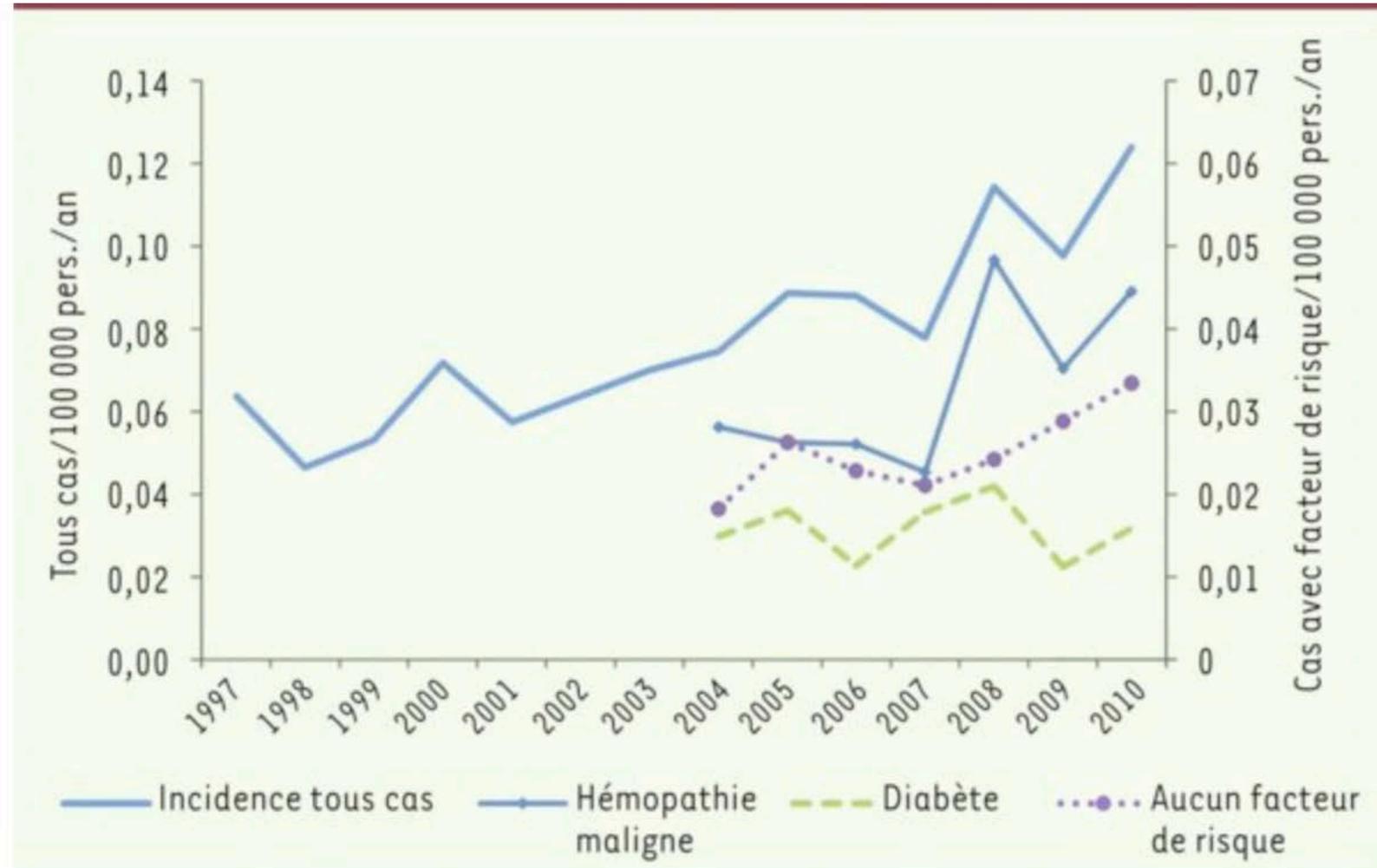
Rare (0.08/100 000 habitants)



Epidémiologie

Facteur de risque			Mucormycoses
	N	%	Évolution annuelle de l'incidence
Hémopathie maligne (HM)	143	34,8 %	10,3 % (p = 0,02)
• avec greffe de moelle	40	9,7 %	<i>ns</i>
• avec neutropénie	53	12,9 %	20,7 % (p = 0,008)
• HM seule	50	12,2 %	<i>ns</i>
VIH/Sida	15	3,6 %	<i>ns</i>
Greffes d'organes solides	9	2,2 %	<i>ns</i>
Cancers des organes solides	19	4,6 %	<i>ns</i>
Maladies inflammatoires	9	2,2 %	<i>ns</i>
Diabète	68	16,5 %	<i>ns</i>
Maladies respiratoires chroniques	13	3,2 %	<i>ns</i>
Insuffisance rénale chronique	8	1,9 %	<i>ns</i>
Autres pathologies*	19	4,6 %	60,8 % (p = 0,004)
Facteur de risque non spécifié**	108	26,3 %	<i>ns</i>
Total	411		7,6 % (p = 0,003)

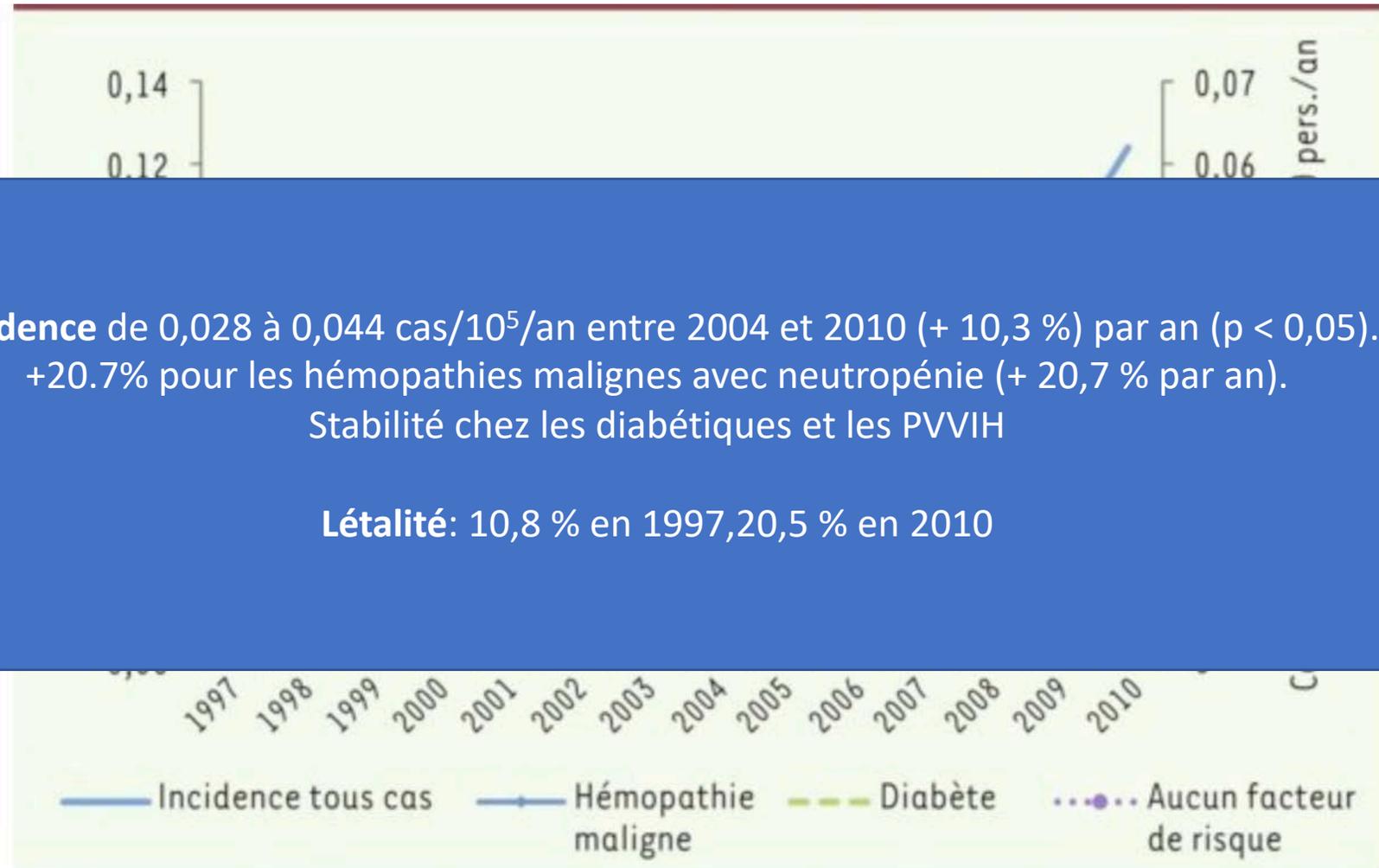
Epidémiologie



Epidémiologie

Incidence de 0,028 à 0,044 cas/10⁵/an entre 2004 et 2010 (+ 10,3 %) par an (p < 0,05).
+20.7% pour les hémopathies malignes avec neutropénie (+ 20,7 % par an).
Stabilité chez les diabétiques et les PVVIH

Létalité: 10,8 % en 1997, 20,5 % en 2010



Histoire naturelle

- Porte d'entrée
 - inhalation+++
 - Excoriation cutanée
 - Ingestion
- Facteur favorisant: immunodépression touchant les PNN:
 - Patient diabétique:
 - Diminution des capacités de chimiotactisme
 - Diminution de l'inhibition de la germination des spores
- Importance des plaquettes dans la réaction inflammatoire innée: altérée chez le diabétique
- Facteurs favorisant la virulence
 - Acidocétose:
 - surexpression du GRP78 sur la paroi endothéliale (*Rhizopus* spp.)
 - Neutropénie fonctionnelle
 - Surcharge en fer surexpression de CotH et GRP78
- Dissémination hématogène
- Mortalité 32-50% chez les patients diabétiques > chez les autres

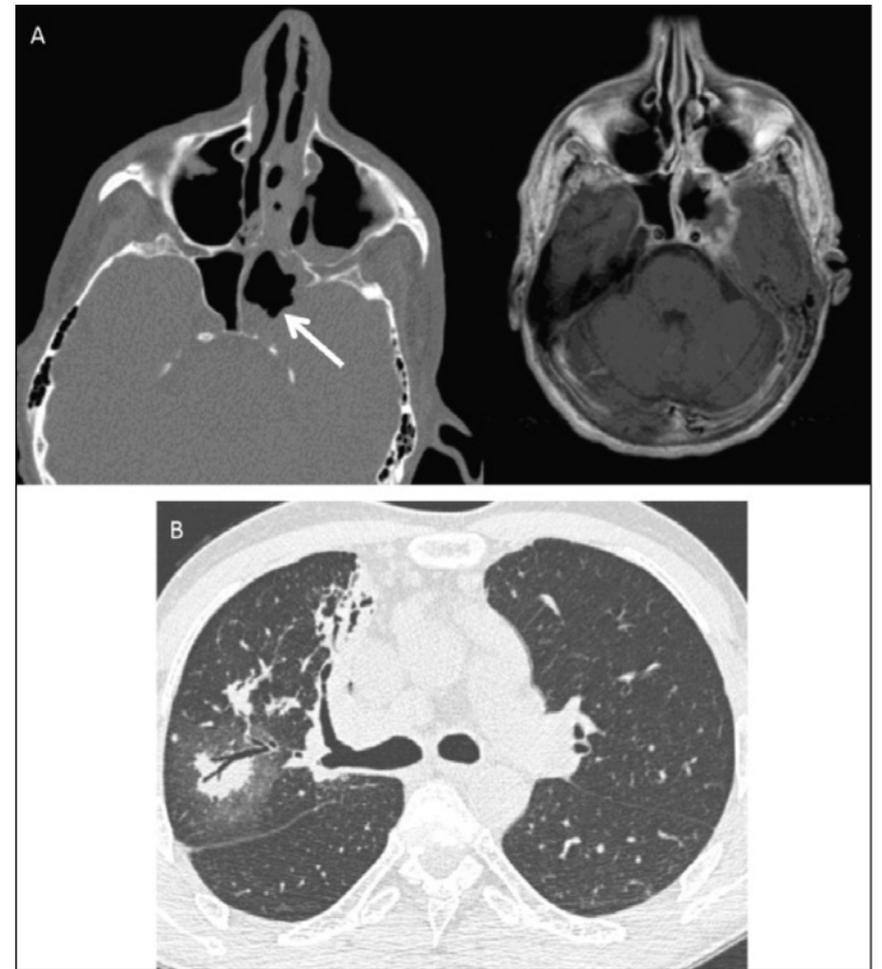
Forme clinique chez le patient diabétique

- atteinte rhino-orbito-cérébrale
- Atteinte pulmonaire
- Atteintes cutanées sur lésions pré-existantes
- Peu d'atteintes digestives



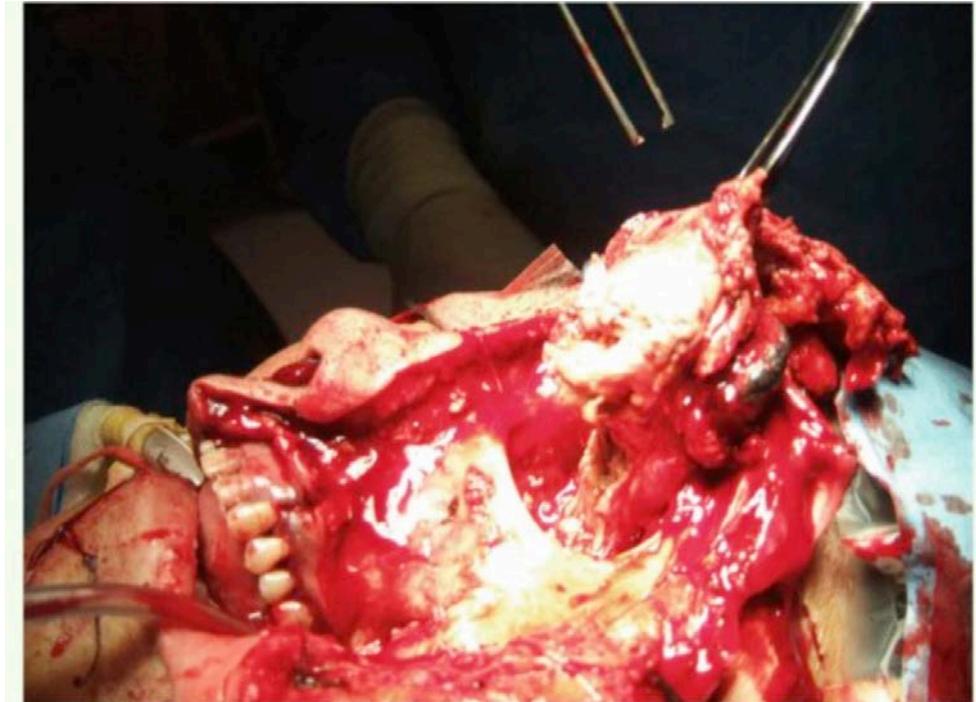
Diagnostic

- Clinico-radiologique+++
- Marqueurs sériques:
- Négativité Beta D glucane
- Négativité Ag Galactomananne
- PCR Mucorales sur serum: Mucor, Rhizopus, Lichteimia (plus précoce que la culture)
- Prélèvement local



Prise en charge

- Correction des anomalies métaboliques
- Urgence chirurgicale:
 - Débridement, amputation
- Traitement antifongique:
 - Amphotéricine B haute dose
 - isavuconazole



Conclusion

- Pathologie rare et grave
- Acido-cétose et le FdR associé au diabète
- Diagnostic difficile
- Sa disparition (chez le patient diabétique) dépendra du contrôle glycémique et de la PEC précoce.

Registre CHRU Lille

- Depuis 2017: 12 Mucors
- Si cas dans la région: Allo Fanny Vuotto!