

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**Avis**  
**16 décembre 2015**

***Oxytétracycline, polymyxine B, dexaméthasone, nystatine***

**AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire**

Boîte de 1 flacon de poudre et 10 ml de solvant en ampoule (CIP : 34009 364 014 8 8)

Laboratoire GRIMBERG

Code ATC (2013)	S02CA06 (corticoïdes et anti-infectieux en association)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b> <b>Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	« Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ; <b>Traitement local des otites chroniques :</b> - en préopératoire pour assèchement, - en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie. »

<b>SMR</b>	<b>Le service médical rendu est modéré dans les indications de l'AMM.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>La place d'AURICULARUM dans la stratégie de prise en charge des otites externes et des otites chroniques est très limitée.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 6 aout 1987	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2015 S S02 S02C S02CA S02CA06	Organes des sens Médicaments otologiques Corticoïdes et antiinfectieux en association Corticoïdes et antiinfectieux en association dexaméthasone et antiinfectieux

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux par arrêté du 14 mars 2006 publié au JO du 12 avril 2006.

Dans son avis précédent (20 juillet 2005) la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire est important. »

AURICULARUM est la seule spécialité qui associe antibiotiques (oxytétracycline et polymyxine), antifongique (nystatine) et corticoïde (dexaméthasone).

Il n'existe pas d'autre médicament à usage auriculaire contenant un antifongique.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement local des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ;

Traitement local des otites chroniques :

- en préopératoire pour assèchement,
- en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis la dernière évaluation par la Commission.

Les résultats de 3 études anciennes ont été fournis :

L'étude Freche de 1988, non publiée, a comparé AURICULARUM (en solution ou en poudre, cette dernière forme n'est plus commercialisée) à POLYDEXA (néomycine/polymyxine/dexaméthasone) chez 84 sujets avec une otite moyenne chronique. Cette étude ouverte se situe hors du cadre de l'AMM de POLYDEXA qui n'est indiqué que dans l'otite externe.

L'étude Yanniv<sup>1</sup> de 2002, a comparé AURICULARUM poudre à DEX-OTIC (néomycine/polymyxine/dexaméthasone), médicament non commercialisé en France, chez 67 sujets avec une otite externe. Il n'existe pas en France de spécialité à base des 3 principes actifs de DEX-OTIC.

L'étude Goldenberg<sup>2</sup> de 2002, a déjà été examinée par la Commission (cf. avis du 20 juillet 2005). Il s'agit d'une étude randomisée ouverte ayant inclus 120 sujets avec une otite aiguë externe ayant comparé AURICULARUM à la ciprofloxacine (CILOXAN) et à la tobramycine (il n'existe pas de spécialité à base de tobramycine commercialisée en France indiquée dans le traitement des otites). Le critère de jugement était un score clinique (non défini) qui devait être évalué aux 5<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jours de traitement. Cependant, les résultats présentés sont ceux observés au 3<sup>ème</sup> ou au 4<sup>ème</sup> jour : 86 % des patients traités par AURICULARUM, 77 % des patients traités par ciprofloxacine, et 56 % des patients traités par tobramycine ont été considérés comme guéris ( $p < 0,05$ ). Au 14<sup>ème</sup> jour, 100% des patients ont été considérés comme guéris dans les 3 groupes.

En 2005, la Commission avait indiqué : « En raison d'une méthodologie critiquable, cette étude ne permet pas de conclure à l'intérêt d'AURICULARUM par rapport à la ciprofloxacine et la tobramycine dans le traitement de l'otite aiguë externe. »

De plus, dans ces études ouvertes, aucun critère de jugement principal n'est défini, les échelles d'évaluation des critères de jugement ne sont pas toujours connues, les tests entre les différentes présentations sont multiples sans ajustement des valeurs de  $p$ .

Compte tenu des lacunes méthodologiques importantes, ces études ne permettent pas d'évaluer une éventuelle quantité d'effet d'AURICULARUM dans ses indications de l'AMM.

### 04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 6 avril 2002 au 30 novembre 2014. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Le RCP de cette spécialité a été modifié le 24 février 2006 suite à l'actualisation des informations des spécialités contenant des antibiotiques et administrées par voie auriculaire. Les modifications concernent notamment les rubriques contre-indications, mises en garde et précaution d'emploi, effets indésirables (cf. annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour AURICULARUM.

<sup>1</sup> Yanniv E, Shevro J, Nageris B et al. Comparative efficacy of two antibacterial anti-inflammatory formulations (Auricularum otic powder and Dex-Otic drops) in the medical treatment of otitis externa. Curr Med Res Opin 2002;18:520-2

<sup>2</sup> Goldenberg D, Golz A et al. The use of otic powder in the treatment of acute external otitis. Am J Otolaryngol 2002;23:142-7

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), AURICULARUM, poudre et solvant pour suspension pour instillation auriculaire a fait l'objet de 273 000 prescriptions. Cette spécialité a été prescrite très majoritairement (environ 90%) dans les « maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde ». Elle a été prescrite avec des antalgiques dans 1/3 des cas et des antibiotiques dans ¼ des cas.

## 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>3,4</sup>

L'otite externe est d'origine bactérienne dans 90% des cas (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*) et fongique dans 10% des cas (*Aspergillus*). Le traitement recommandé est local et repose sur des gouttes antibiotiques. L'antibiothérapie par voie générale n'est pas indiquée sauf exception.

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique afin d'éliminer une perforation tympanique et de réaliser, si possible, un nettoyage atraumatique du conduit auditif externe. En cas de conduit retrécí, 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 raison de la rareté des perforations tympaniques au cours des otites externes, l'utilisation de préparations contenant des aminosides est justifiée, hormis chez les patients ayant une perforation connue ou des antécédents évocateurs de perforation. Dans ce cas les fluoroquinolones sont utilisées.

Le traitement local comporte aussi un anesthésique voire des corticoïdes. Un traitement antalgique par voie orale est en général nécessaire.

En cas de suspicion d'otite externe d'origine mycosique, un traitement local avec un antimycotique est nécessaire.

Il n'existe pas de recommandation qui préconise l'association simultanée d'antibiotique, de corticoïde et d'un antimycosique.

La place d'AURICULARUM dans la stratégie de prise en charge des otites externes et des otites chroniques est donc très limitée.

<sup>3</sup> Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant 2014. <http://campus.cerimes.fr/orl/enseignement/otalgie/site/html/cours.pdf>

<sup>4</sup> Afssaps. Antibiothérapie locale en ORL. Recommandations. Juillet 2004

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ainsi que les otites chroniques ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les complications peuvent être invalidantes (risque de surdité).
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ La place de cette spécialité dans les otites externes et chroniques est très limitée.
- ▶ Il existe des alternatives pour le traitement des otites chroniques et externes d'origine bactérienne.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AURICULARUM est modéré dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'AURICULARUM sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 06 ANNEXE

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Otites chroniques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en préopératoire pour assèchement,</li> <li>• en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.</li> </ul> </li> <li>- Traitement local de l'otite externe bactérienne et/ou mycosique.</li> </ul> <p>"Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens."</p>		<p><b>Traitement local :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique ;</li> <li>- des otites chroniques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en préopératoire pour assèchement,</li> <li>• en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>1) <i>Sous forme de poudre</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orienter le flacon souple, tête en bas ; ramener en tassant la totalité de la poudre vers la partie du col;</li> <li>- exercer une pression sur le flacon pour obtenir une dose de produit;</li> <li>- insuffler cette dose 1 à 2 fois par jour, ou tous les 2 à 3 jours.</li> </ul> <p>2) <i>Sous forme de suspension</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans certains cas particuliers, il est possible d'utiliser la poudre mise en suspension dans une solution stérile de chlorure de sodium (1 flacon de poudre/10 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 pour cent).</li> <li>- A partir de la solution ainsi obtenue, instiller 5 à 10 gouttes, une à deux fois par jour.</li> </ul> <p>Cette suspension auriculaire préparée au moment de l'emploi conserve son activité pendant 8 jours à la température de + 4°C, et doit être tiédie au moment de l'emploi en conservant quelques minutes le flacon dans la paume de la main.</p>	<p>1) <i>Sous forme de poudre</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orienter le flacon souple, tête en bas; ramener en tassant la totalité de la poudre vers la partie du col ;</li> <li>- exercer une pression sur le flacon pour obtenir une dose de produit;</li> <li>- insuffler cette dose 1 à 2 fois par jour, ou tous les 2 à 3 jours.</li> </ul> <p>2) <i>Sous forme de suspension</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans certains cas particuliers, il est possible d'utiliser la poudre mise en suspension <u>avec le contenu de l'ampoule de solvant</u>.</li> </ul> <p>- A partir de la suspension ainsi obtenue, instiller 5 à 10 gouttes <u>dans le conduit auditif de l'oreille atteinte</u>, une à deux fois par jour.</p> <p>Cette suspension auriculaire préparée au moment de l'emploi conserve son activité pendant 8 jours <u>entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur)</u>, et doit être tiédie au moment de l'emploi en conservant quelques minutes le flacon dans la paume de la main.</p>	<p>Voie locale auriculaire.</p> <p><b>1) - <i>Sous forme de poudre</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orienter le flacon souple, tête en bas ; ramener en tassant la totalité de la poudre vers la partie du col ;</li> <li>- Exercer une pression sur le flacon pour obtenir une dose de produit;</li> <li>- Insuffler cette dose 1 à 2 fois par jour, ou tous les 2 à 3 jours.</li> </ul> <p><b>2) - <i>Sous forme de suspension</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans certains cas particuliers, il est possible d'utiliser la poudre mise en suspension <u>avec le contenu de l'ampoule de solvant</u>.</li> </ul> <p>- A partir de la suspension ainsi obtenue, instiller 5 à 10 gouttes <u>dans le conduit auditif de l'oreille atteinte</u>, une à deux fois par jour.</p> <p>Cette suspension auriculaire préparée au moment de l'emploi conserve son activité pendant 8 jours <u>entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur)</u>.</p> <p>Tiédir le flacon au moment de l'emploi en le maintenant quelques minutes dans la paume de la main, afin d'éviter le contact désagréable de la solution froide dans l'oreille. Bien agiter avant utilisation.</p> <p>Instiller, tête penchée, les gouttes dans l'oreille atteinte en tirant à plusieurs reprises sur le pavillon de l'oreille. Maintenir la tête penchée sur le côté pendant environ 5 minutes, afin de faciliter</p>

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006
			<p>la pénétration des gouttes dans le conduit auditif externe. Répéter, si nécessaire, dans l'autre oreille. A la fin du traitement, le reste du flacon doit être jeté et ne doit pas être conservé en vue d'une réutilisation.</p>
	<p><b><u>Durée du traitement :</u></b></p> <p><i>Poudrage ou mise en suspension :</i> la durée usuelle du traitement usuel ne doit pas excéder 15 jours. Au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.</p>	<p><b><u>Durée du traitement :</u></b></p> <p><i>Poudrage ou mise en suspension :</i> la durée usuelle du traitement usuel ne doit pas excéder 15 jours. Au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.</p>	<p><b><u>Durée de traitement</u></b></p> <p>La durée du traitement est habituellement de 7 jours, pouvant aller jusqu'à 15 jours maximum dans le traitement de l'otomycose.</p>
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité à l'un des constituants.</li> <li>- Perforation tympanale sèche.</li> </ul>		<p>Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypersensibilité à l'oxytétracycline ou à un autre produit de la famille des cyclines,</li> <li>- hypersensibilité à la polymyxine B.</li> <li>- hypersensibilité à la nystatine,</li> <li>- hypersensibilité à la dexaméthasone ou à tout autre constituant de la solution.</li> <li>- perforation tympanique sèche (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi),</li> <li>- infections virales du conduit auditif externe incluant la varicelle et les infections à Herpes simplex.</li> </ul>
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi	<p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La présence du corticoïde n'empêche pas les manifestations cutanées d'allergie aux antibiotiques, mais peut modifier leur expression clinique.</li> <li>- Une éventuelle sensibilisation cutanée à la polymyxine B pourrait compromettre l'utilisation ultérieure par voie générale de la polymyxine B ou d'autres antibiotiques antigéniquement apparentés à la polymyxine B.</li> </ul>		<p>Vérifier l'état tympanique avant toute prescription.</p> <p>Ce produit contient de l'oxytétracycline, antibiotique appartenant à la famille des cyclines connue, lors d'administration par voie générale, pour sa toxicité sur les dents chez l'enfant de moins de 8 ans, ainsi que pour son risque de photosensibilisation.</p> <p>En l'absence de donnée avec ce médicament administré sous forme de poudre ou de suspension auriculaire, ces risques ne peuvent être totalement écartés mais sont sûrement minimes, vues les quantités administrées; le passage d'oxytétracycline dans la circulation générale est encore plus aléatoire lorsque ce médicament est administré sous forme de poudre.</p> <p>L'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales.</p> <p>La présence d'un corticoïde n'empêche pas les manifestations</p>

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006
	<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>La persistance d'un dépôt de poudre noirâtre dans le conduit auditif externe peut nécessiter un nettoyage.</p> <p>Une attention particulière sera portée aux patients porteurs d'appareils auditifs; en effet, la persistance de ce dépôt peut gêner le bon fonctionnement de l'appareil.</p>		<p>d'allergie à l'antibiotique, mais peut modifier leur expression clinique.</p> <p>Interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (la dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage.</p> <p>La persistance d'un dépôt de poudre brunâtre dans le conduit auditif externe peut nécessiter un nettoyage.</p> <p>Une attention particulière sera portée aux patients porteurs d'appareils auditifs ; en effet, la persistance de ce dépôt peut gêner le bon fonctionnement de l'appareil.</p> <p><b>Ne pas injecter, ne pas avaler.</b></p> <p>Au moment de l'emploi, éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.</p> <p>Il est conseillé de ne pas associer ce médicament à un autre traitement local.</p> <p>Si au bout de 10 jours, voire 15 jours en cas d'otomycose, les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.</p>
4.8 Effets indésirables	<p>Le produit peut provoquer exceptionnellement une sensation de cuisson ou de prurit en début de traitement.</p> <p>Il a été signalé, mais de façon tout à fait exceptionnelle, la possibilité d'une réaction allergique locale ou bien encore d'une sensation vertigineuse.</p> <p>Des résidus noirâtres peuvent persister dans le conduit auditif (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exceptionnellement: sensation de cuisson ou de prurit en début de traitement, allergie locale, sensation vertigineuse.</li> <li>- Persistance de résidus brunâtres dans le conduit auditif (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).</li> <li>- Sélection de germes résistants.</li> </ul>
5.1 Propriétés pharmacodynamiques			<p>Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments otologiques ; corticoïde et anti-infectieux en association; dexaméthasone et anti-infectieux. Code ATC: S02CA06</p> <p>La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien.</p> <p>L'oxytétracycline est un antibiotique de la famille des cyclines.</p> <p>La polymyxine B est un antibiotique de la famille des polypeptides.</p> <p>La nystatine est un antifongique.</p>

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006																								
	<p>- Activité antibiotique, antifongique et anti-inflammatoire en otologie due aux propriétés antiinflammatoires de la dexaméthasone et au pouvoir antibactérien de deux antibiotiques d'activité complémentaire.</p> <p>L'association de ces deux antibiotiques se justifie par leur bonne tolérance locale et par la flore microbienne rencontrée dans les infections de l'oreille moyenne. De plus, l'association d'oxytétracycline et de polymyxine B est synergique. Cette propriété permet d'élargir le spectre aux autres espèces de <i>Pseudomonas</i> et à tous les <i>proteus</i>.</p> <p><b>• SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE DE L'OXYTETRACYCLINE ET DE LA POL YMIXINE B.</b></p> <p><b>- OXYTETRACYCLINE</b></p> <p>Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ≤ 4 mg/l et R &gt; 8 mg/l</p> <p>La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.</p> <p>Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th> <th>Fréquence de résistance acquise France (&gt;10%) (valeurs extrêmes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ESPÈCES SENSIBLES</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S <i>Staphylococcus</i> mét-R*</td> <td>40-80%</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i> A</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i> B</td> <td>80-90%</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i></td> <td>20-40%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégories	Fréquence de résistance acquise France (>10%) (valeurs extrêmes)	<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>		Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S <i>Staphylococcus</i> mét-R*	40-80%	<i>Streptococcus</i> A	20%	<i>Streptococcus</i> B	80-90%	<i>Streptococcus</i>	20-40%		<p>- Activité antibiotique, antifongique et anti-inflammatoire en otologie due aux propriétés antiinflammatoires de la dexaméthasone, <b>au pouvoir antifongique de la nystatine</b> et au pouvoir antibactérien de deux antibiotiques d'activité complémentaire.</p> <p>L'association de ces deux antibiotiques se justifie par leur bonne tolérance locale et par la flore microbienne rencontrée dans les infections de l'oreille moyenne. De plus, l'association d'oxytétracycline et de polymyxine B est synergique. Cette propriété permet d'élargir le spectre aux <i>Pseudomonas</i> et à tous les <i>Proteus</i>.</p> <p><b>SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE DE L'OXYTETRACYCLINE ET DE LA POLYMYXINE B</b></p> <p><b>OXYTETRACYCLINE</b></p> <p>Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : S ≤ 4 mg/l et R &gt; 8 mg/l</p> <p>La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.</p> <p>Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th> <th>Fréquence de résistance acquise France (&gt;10%) (valeurs extrêmes)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ESPÈCES SENSIBLES</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S* <i>Staphylococcus</i> mét-R** <i>Streptococcus</i> A</td> <td>40-80%</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i> B</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus</i></td> <td>80-90%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>20-40%</td> </tr> </tbody> </table>	Catégories	Fréquence de résistance acquise France (>10%) (valeurs extrêmes)	<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>		Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S* <i>Staphylococcus</i> mét-R** <i>Streptococcus</i> A	40-80%	<i>Streptococcus</i> B	20%	<i>Streptococcus</i>	80-90%		20-40%
Catégories	Fréquence de résistance acquise France (>10%) (valeurs extrêmes)																										
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>																											
Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S <i>Staphylococcus</i> mét-R*	40-80%																										
<i>Streptococcus</i> A	20%																										
<i>Streptococcus</i> B	80-90%																										
<i>Streptococcus</i>	20-40%																										
Catégories	Fréquence de résistance acquise France (>10%) (valeurs extrêmes)																										
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>																											
Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> Entérocoques <i>Staphylococcus</i> mét-S* <i>Staphylococcus</i> mét-R** <i>Streptococcus</i> A	40-80%																										
<i>Streptococcus</i> B	20%																										
<i>Streptococcus</i>	80-90%																										
	20-40%																										

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006								
	<p><i>pneumomiae</i></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Brucella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i></p> <p><b>Anaérobies</b></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p> <p><b>Autres</b></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> <p><b>ESPECES RESISTANTES</b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i></p>	<p>20-40%</p> <p>10%</p> <p>10-30%</p>	<p><i>pneumomiae</i></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Brucella</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i></p> <p><b>Anaérobies</b></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p> <p><b>Autres</b></p> <p><i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> <p><b>ESPECES RESISTANTES</b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i></p>								
	<p>* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.</p> <p><b>- POLYMYXINE B</b></p> <p>Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :</p> <p><math>S \leq 2 \text{ mg/l}</math> et <math>R &gt; 2 \text{ mg/l}</math></p> <p>La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.</p> <p>Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th> <th>Fréqu de résist acqui</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Franc (&gt;10% (valeur extrême)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>ESPECES SENSIBLES</b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i></p>	Catégories	Fréqu de résist acqui		Franc (>10% (valeur extrême)		<p>* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec la polymyxine B.</p> <p>** La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.</p> <p><b>POLYMYXINE B</b></p> <p>Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :</p> <p><math>S \leq 2 \text{ mg/l}</math> et <math>R &gt; 2 \text{ mg/l}</math></p> <p>La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th> <th>Fréqu de résist acqui</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Franc (&gt;10% (valeur extrême)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>ESPECES SENSIBLES</b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Aeromonas</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i></p>	Catégories	Fréqu de résist acqui		Franc (>10% (valeur extrême)
Catégories	Fréqu de résist acqui										
	Franc (>10% (valeur extrême)										
Catégories	Fréqu de résist acqui										
	Franc (>10% (valeur extrême)										

	AMM	Rectificatif du 9 mars 2004	Rectificatif du 14 février 2006	
	<p><i>Klebsiella</i>  <i>Moraxella</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Salmonella</i>  <i>Shigella</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><b>ESPECES RÉSISTANTES</b></p> <p>Aérobies à Gram positif  Cocci et bacilles  <b>Aérobies à Gram négatif</b>  <i>Branhamella catarrhalis</i>  <i>Brucella</i>  <i>Burkholderia cepacia</i>  <i>Burkholderia pseudomallei</i>  <i>Campylobacter</i>  <i>Chryseobacterium meningosepticum</i>  <i>Legionella</i>  <i>Morganella</i>  <i>Neisseria</i>  <i>Proteus</i>  <i>Providencia</i>  <i>Serratia</i>  <i>Vibrio cholerae El Tor</i>  <b>Anaérobies</b>  Cocci et bacilles  <b>Autres</b>  Mycobactéries</p>	<p>0-30%</p>	<p><i>Klebsiella</i>  <i>Moraxella</i>  <i>Pseudomonas aeruginosa*</i>  <i>Salmonella</i>  <i>Shigella</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><b>ESPECES RÉSISTANTES</b></p> <p>Aérobies à Gram positif  Cocci et bacilles  <b>Aérobies à Gram négatif</b>  <i>Branhamella catarrhalis</i>  <i>Brucella</i>  <i>Burkholderia cepacia</i>  <i>Burkholderia pseudomallei</i>  <i>Campylobacter</i>  <i>Chryseobacterium meningosepticum</i>  <i>Legionella</i>  <i>Morganella</i>  <i>Neisseria</i>  <i>Proteus</i>  <i>Providencia</i>  <i>Serratia</i>  <i>Vibrio cholerae El Tor</i>  <b>Anaérobies</b>  Cocci et bacilles  <b>Autres</b>  Mycobactéries</p>	<p>0-30%</p>

\* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans l'indication clinique approuvée en association avec l'oxytétracycline.

**Remarque:** ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

- La nystatine, antifongique, est active sur une large variété de champignons levuriformes et filamentueux (*candidas*, *aspergillus* ...). Parallèlement à son activité antifongique, la nystatine joue un rôle pharmacotechnique de diluant solide.

**Remarque :** ces spectres correspondent à ceux des formes systémiques de ces antibiotiques. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues *in situ* sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations *in situ*, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit *in situ*.

#### **NYSTATINE**

Antifongique de contact de la famille des polyènes, extrait de culture de *Streptomyces noursei*. La nystatine agirait par fixation sur une fraction stéroïque de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire.

**Spectre d'action antifongique :** la nystatine est active sur une large variété de champignons levuriformes et filamentueux, incluant les principaux agents responsables d'otomycose (*Candida*, *Aspergillus*).