



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 3601303)

Laboratoire ALCON FRANCE

Ciprofloxacin

ATC : S02AA (antibiotique de la famille des fluoroquinolones)

Liste I

Date de l'AMM : 28 novembre 2002, rectificatif du 14 mai 2008

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ciprofloxacine

1.2. Indication

« Traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an :

- des otites externes aiguës,
- des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»

1.3. Posologie

« Adultes et enfants de plus de 1 an

Otitis externes aiguës

Chez l'adulte, la posologie est de 4 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la posologie est de 3 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

La durée de traitement est de 7 jours.

Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Chez l'adulte, la posologie est de 4 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

Chez l'enfant, la posologie est de 3 gouttes de solution dans l'oreille atteinte 2 fois par jour.

La durée de traitement est de 7 à 10 jours.

Chez les patients nécessitant l'utilisation d'une mèche, la posologie peut être doublée pour la première administration uniquement : 8 gouttes chez l'adulte et 6 gouttes chez l'enfant.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Mode d'administration

Voie locale – instillation auriculaire.

Tiédifier 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.

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 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 ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

S : Organes sensoriels
S02 : Médicaments otologiques
S02AA : Anti-infectieux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

➤ otites externes aiguës

CILOXAN est le seul antibiotique de la classe des fluoroquinolones ayant une AMM dans cette indication.

Remarque : OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml, solution auriculaire en récipient unidose est également utilisé pour le traitement des otites externes, sans en avoir l'indication explicite.

➤ Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.

Spécialité (DCI)	Indications thérapeutiques
OFLOCET 1,5 mg/0,5 ml (ofloxacin), solution auriculaire en récipient unidose AMM 1995	« Traitement local des otorrhées purulentes : · sur aérateur transtympanique, · sur cavité d'évidement, · sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique sont les spécialités à usage local, contenant un antibiotique seul ou une association d'antibiotique(s) plus corticoïde. Les préparations contenant un antibiotique de la classe des aminosides (néomycine, framycétine) sont contre-indiquées en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.

Spécialités (DCI)	Indications thérapeutiques
➤ Otitites externes aiguës	
POLYDEXA (néomycine 1g soit 650 000 UI/100 ml + polymyxine B 1 000 000 UI/100 ml + dexaméthasone 0,1 g/100 ml) AMM : 1977 Laboratoires BOUCHARA RECORDATI	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
CORTICETINE (framycétine 630 000 UI/100 ml + dexaméthasone 0,1 g /100 ml) AMM : 1999 Laboratoire CHAUVIN	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
FRAMYXONE (framycétine 0,7 g/100 ml + polymyxine B 700 000 UI/100 ml + dexaméthasone 0,1g /100 ml) AMM : 1996 Laboratoires JOLLY-JATEL	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
ANTIBIO-SYNALAR (néomycine 350 000 UI/100 ml + polymyxine B 1000 000 UI/100 ml + fluocinolone 0,025 g /100 ml) AMM : 1996 Laboratoires JOLLY-JATEL	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
AURICULARUM (oxytétracycline, polymyxine B, dexaméthasone, nystatine) AMM : 1987 Laboratoires GRIMBERG	Traitement local : · des otites externes d'origine bactérienne et/ou mycosique; · des otites chroniques : · en préopératoire pour assèchement, · en post-opératoire pour les cavités d'évidement pétro-mastoïdien avec ou sans tympanoplastie. Contre-indication : perforation tympanique sèche
PANOTILE (néomycine 1g/100 ml + polymyxine B 1 000 000 UI/100 ml + fludrocortisone 0,1 g/100 ml+ lidocaïne 3,2 g/100 ml) AMM : 1996 Laboratoire ZAMBON FRANCE	Traitement local des otites externes d'origine bactérienne à tympan fermé, en particulier eczéma infecté du conduit auditif externe. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de perforation tympanique en raison du risque d'ototoxicité.
➤ Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert.	
OTOFA (rifamycine 260 mg/10ml) AMM : 1985 Laboratoire BOUCHARA RECORDATI	Traitement local de certaines otorrhées purulentes : <ul style="list-style-type: none"> • sur aérateur transtympanique, • sur cavité d'évidement, • sur otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. NB : La rifamycine est inactive sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> avec de fréquents échecs cliniques et microbiologiques. Cette bactérie est responsable d'au moins 30 % des infections pour lesquelles la spécialité est indiquée. Remarque : aucune étude n'a été menée dans l'otite externe.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire, a obtenu une AMM le 28 novembre 2002 selon une procédure nationale avec pour indication thérapeutique le « traitement local des otites aiguës externes d'origine bactérienne **à tympan non perforé** ». Cette spécialité n'a pas été commercialisée en France.

Par courrier en date du 14 février 2006, dans le cadre de l'ampliation de décision d'AMM suite à l'actualisation des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de ciprofloxacine et de l'harmonisation de rédaction des AMM contenant des antibiotiques et administrées par voie auriculaire, l'AFSSAPS suggère aux laboratoires ALCON d'élargir les indications de CILOXAN.

L'AMM en date du 14 mai 2008 a accordé à CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire les indications « *traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an des otites externes aiguës et des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert* ».

3.1. Efficacité

La principale étude clinique réalisée à l'appui de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché de CILOXAN 3 mg/ml dans l'indication « Otites externes aiguës » est une étude de phase III (C-98-18) ayant comparé l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml et CIPRODEX (association ciprofloxacine + dexaméthasone, qui n'a pas d'AMM en France) versus CORTISPORIN (association de sulfate de polymyxine B, de néomycine base et d'hydrocortisone)¹.

L'extension d'indication au traitement des « Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert », suggérée par l'Afssaps, a été obtenue sur la base d'un dossier bibliographique.

3.1.1. Otites externes aiguës

Dans une étude contrôlée de phase III (C-98-18), randomisée, simple aveugle (réalisée entre 1998 et 2000), l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml et de CIPRODEX (association ciprofloxacine 3 mg/ml + dexaméthasone 1 mg/ml) a été comparée à celle de CORTISPORIN (association de sulfate de polymyxine B 10 000 UI/ml, de néomycine 3,5 mg/ml et d'hydrocortisone 10 mg/ml), pendant une durée de traitement de 7 jours.

CIPRODEX et CORTISPORIN n'ont pas l'AMM en France.

A l'inclusion, les patients devaient avoir une otite externe aiguë modérée ou sévère, être âgés d'au moins un an et présenter les symptômes suivants : œdème léger, inflammation modérée et sensibilité douloureuse.

Les patients ayant une membrane tympanique perforée ou altérée, ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Un total de 909 patients adultes et enfants (âge moyen environ 21 ans) a été inclus dans l'étude (CILOXAN, n=305 ; CIPRODEX, n = 305 et CORTISPORIN, n=299). La proportion de

¹ La spécialité CORTISPORIN n'est pas commercialisée en France ; toutefois elle a une composition proche de la catégorie de spécialités commercialisées en France composées d'association de deux antibiotiques (aminoside + polypeptide) et d'un corticoïde, tels que POLYDEXA et PANOTILE.

cultures positives était similaire dans les 3 groupes (68 à 70%) avec une prédominance de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*, les 2 espèces les plus fréquemment rencontrées dans cette pathologie.

L'objectif de l'étude était notamment de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de CILOXAN par rapport à CORTISPORIN en termes de réponse clinique lors de la visite de contrôle à J+18 jours.

Dans l'analyse *per protocole*, la non-infériorité de CILOXAN versus CORTISPORIN a été démontrée en termes de guérison clinique : 95,5 % versus 91,2% (IC 95% de la différence : [-0,19 ; 8,79]). Dans l'analyse ITT, les taux de guérison ont été de 81,9% versus 80,9% (IC 95% de la différence : [-5,2 ; 7,2], p=0,74).

Chez les patients ayant une culture positive à l'inclusion, les taux de guérison ont été 96,3% versus 91,0% (IC 95% de la différence : [0,55 ; 9,97], p=0,03). Cette réponse a été de 98,2% versus 91,6% (IC 95% de la différence : [0,43 ; 12,71], p=0,05) dans la population pédiatrique (0 - 12 ans).

Les taux de guérison ont été 95,8% versus 88,9% (p=0,03) pour les patients ayant une culture positive à *P. aeruginosa* et de 95,5% versus 83,3% (p<0,01) pour ceux ayant une culture positive à germes à Gram positif. Les taux d'éradication bactériologique ont été similaires entre les deux groupes de traitement (95,3% versus 92,0%).

Les taux de réponse clinique et bactériologique ont été similaires entre CILOXAN et CIPRODEX.

Quatre publications anciennes^{2,3,4,5} concernant plus particulièrement le traitement des otites aiguës externes ont été versées au dossier. Il est à noter que la concentration de ciprofloxacine évaluée (2 mg/ml) dans ces études ne correspond pas à celle de CILOXAN (3 mg/ml).

Etude publiée	Type d'étude	N	Traitement	Résultats
Ganz, 1989	Ouvert	34	Ciprofloxacine 2 mg/ml	Efficacité clinique 86%
Arnes et al., 1993	Contrôlée	30	Ciprofloxacine 2 mg/ml (16 patients) Oxytréacycline 5 mg/ml / polymyxine B 10 000 U / hydrocortisone 15 mg/ml (14 patients)	Efficacité clinique : 87,5% 35,7%
De Schepper et al., 1994	Ouverte	17	Ciprofloxacine 2 mg/ml	Efficacité clinique et microbiologique : 17/17
Pistorius et al., 1999	Contrôlée, randomisée	842	Ciprofloxacine 2 mg/ml Ciprofloxacine 2 mg/ml + Hydrocortisone 10 mg/ml Cortisporine	Efficacité clinique : 92% 90% 87%

² Arnes E, Dibb WL., 1993. Otitis externa: clinical comparison of local ciprofloxacin versus local oxytetracycline, polymyxin B, hydrocortisone combination treatment. *Curr Med Res Opin.*; 13(3):182-6.

³ De Schepper S, Schmelzer B. 1994. Local treatment of otitis media and otitis externa: the role of quinolones. *Acta Otorhinolaryngol Belg.*; 48(1):67-70.

⁴ Ganz H. 1989. Local antibiotic therapy of bacterial ear infections. *HNO. Sep*;37(9):386-8

⁵ PISTORIUS B. 1999. Prospective, randomized, comparative trial of ciprofloxacin otic drops, with or without hydrocortisone, vs. polymyxin b-neomycin-hydrocortisone otic suspension in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Infectious diseases in clinical practice*, vol. 8, n°8, pp. 387-395.

3.1.2. Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert

Aucune étude clinique spécifique n'a été soumise dans cette indication avec CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire.

Une revue de la littérature décrit l'utilisation des antibiotiques de la classe des fluoroquinolones dont la ciprofloxacine solution pour instillation auriculaire, avec différents schémas posologiques et différentes durées de traitement (5 à 21 jours) chez les sujets adultes et enfants (cf. annexe)⁶.

Les résultats d'efficacité de ces études suggèrent que l'usage de la ciprofloxacine 3 mg/ml par voie locale serait au moins aussi efficace que l'utilisation de gouttes auriculaires contenant des aminosides. La ciprofloxacine utilisée par voie locale a été plus efficace que l'usage de la ciprofloxacine par voie générale.

Il est à noter que les essais cliniques inclus dans cette revue sont anciens (réalisés entre 1986 et 1999) et de faible qualité méthodologique : différents schémas posologiques, faible nombre de patients, absence de groupe placebo ou absence de randomisation selon les études.

3.2. Tolérance

Dans l'étude clinique (C-98-18) réalisée chez patients adultes et enfants ayant une otite externe aiguë modérée ou sévère à tympan fermé (N=909 patients, dont 305 traités par CILOXAN), aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une survenue d'effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ont été le prurit auriculaire et une sensation de brûlure lors de l'instillation des gouttes.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la solution auriculaire de ciprofloxacine, n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antibiotique.

Selon le RCP, les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'utilisation de ce médicament avec une fréquence entre 0,3% et 1,3% ont été les suivants : démangeaison auriculaire, acouphène, céphalée et dermite.

Il y est souligné également un risque d'eczéma de contact et d'irritation en raison de la présence de chlorure de benzalkonium.

Une mise en garde a été intégrée (cf. Rubrique 4.4) indiquant que l'administration d'antibiotiques locaux participe à la survenue de sensibilisation à ces substances actives, avec possiblement la survenue de réactions générales. Il est recommandé d'interrompre le traitement dès les premiers signes d'apparition d'un rash cutané ou de tout autre signe d'hypersensibilité locale ou générale.

⁶ Annexe 1 : revue de littérature du dossier d'Autorisation de mise sur le Marché pour l'indication « otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert ».

3.3. Conclusion

Dans les otites externes, la ciprofloxacine 3m/ml, solution auriculaire, est au moins aussi efficace qu'une association fixe aminoside/polypeptide/corticoïde en gouttes auriculaires, avec des taux de guérison clinique supérieurs à 90% après 7 jours de traitement.

Dans les otorrhées purulentes les données de la littérature montrent également une efficacité clinique de la ciprofloxacine 3m/ml, solution auriculaire au moins égale à celle de gouttes auriculaires contenant des aminosides.

Il n'y a aucune étude clinique versus l'ofloxacine (OFLOCET)⁷ qui représente l'alternative thérapeutique dans la classe des quinolones, en particulier en cas de tympan ouvert qui est une contre-indication à l'usage des aminosides. Cependant, l'activité *in vitro*⁸ de la ciprofloxacine vis-à-vis des principaux germes rencontrés dans ces pathologies (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*) et les taux de réponse décrits dans la littérature⁹ sur l'utilisation de ces 2 quinolones ne plaident pas en faveur d'une moindre efficacité clinique de la ciprofloxacine.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de la solution auriculaire de ciprofloxacine, n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antibiotique.

⁷ OFLOCET (AMM du 21/11/1995), solution auriculaire, dispose d'une AMM dans le traitement des otorrhées purulentes. Il est également utilisée pour le traitement des otites externes, sans en avoir l'indication explicite.

⁸ La ciprofloxacine est la fluoroquinolone qui a la meilleure activité sur *Pseudomonas aeruginosa*.

⁹ Cf annexe 2. Recommandations de l'AFSSAPS « antibiothérapie locale en ORL » de juillet 2004 : Données d'efficacité des différents antibiotiques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les otites externes aiguës et les otorrhées purulentes d'origine bactérienne ne présentent pas de caractère habituel de gravité.

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire, entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CILOXAN 3 mg/ml est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, CILOXAN est le seul antibiotique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des otites externes aiguës en cas de perforation tympanique. En effet, l'autre fluoroquinolone, l'OFLOCET (ofloxacin), solution auriculaire en récipient unidose, disposant d'une AMM pour les otorrhées purulentes, est également utilisé hors AMM pour le traitement des otites externes aiguës.

Intérêt de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau représenté les otites externes d'origine bactérienne est faible, malgré leur fréquence, en l'absence de caractère habituel de gravité. Elles sont néanmoins sources de consultations nombreuses et d'absentéisme scolaire.

La prise en charge des otites d'origine bactérienne ne figure pas parmi les priorités de santé publique établies.

En l'absence de données comparatives versus ofloxacin d'une part et de données dans les otites externes à tympan ouvert d'autre part, et sur la base d'une seule étude de non infériorité versus une association fixe de deux antibiotiques (aminoside/polypeptide) et d'un corticoïde, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité CILOXAN sur la morbidité dans les otites externes. L'impact de la spécialité CILOXAN sur la morbidité dans les otorrhées purulentes ne peut être estimé en raison de la faible qualité méthodologique des essais cliniques anciens présentés.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CILOXAN dans ses indications.

Le service médical rendu de CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire est important dans les indications de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

➤ **Dans l'indication « otites externes aiguës »**

Compte tenu,

- de l'efficacité clinique de la ciprofloxacine (CILOXAN) dans l'otite externe aiguë à tympan fermé, démontrée par rapport à l'usage d'une solution auriculaire contenant une association fixe de deux antibiotiques (aminoside/polypeptide) et d'un corticoïde,
- d'une utilisation possible en cas de perforation tympanique (alors que le risque d'ototoxicité contre-indique l'usage des aminosides intra auriculaires),
- d'une activité microbiologique vis-à-vis des principaux germes rencontrés dans cette pathologie (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*),
- d'un bon profil de tolérance
- de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans cette indication en cas de tympan ouvert,

la Commission de la transparence considère que la spécialité CILOXAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des otites externes aiguës.

➤ **Dans l'indication « Otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert »**

La Commission considère que CILOXAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OFLOCET, solution pour instillation auriculaire, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM du 21/11/1995) dans cette indication.

La Commission reconnaît que CILOXAN représente une alternative thérapeutique intéressante en raison de son bon profil d'efficacité, de tolérance et d'activité microbiologique *in vitro* vis-à-vis des principaux germes rencontrés dans ces pathologies (notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antibiotiques locaux à usage auriculaire ne doivent jamais être utilisés en cas d'otites moyennes aiguës, qu'elle soit congestive ou purulente, ni dans l'otite sérumuqueuse car leur intérêt n'est pas démontré dans ces situations.

La place des antibiotiques locaux à usage auriculaire est codifiée dans les recommandations de l'AFSSAPS « antibiothérapie locale en ORL » de juillet 2004.

Les antibiotiques locaux à usage auriculaire ont un intérêt au cours de situations bien définies, otite externe, otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert, otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques, dont ils réduisent la durée de la symptomatologie. Cependant, les présentations auriculaires ototoxiques ne peuvent être utilisées qu'après avoir vérifié l'absence de perforation tympanique.

➤ Otite externe

L'otite externe est une dermo-épidermite de la peau du conduit auditif externe d'origine infectieuse. Le traitement de base de l'otite externe est le traitement antibiotique local. L'antibiothérapie par voie générale peut y être associée dans certaines situations liées au terrain (essentiellement diabète, otite externe maligne*) ou à l'extension loco-régionale de l'otite.

Il est souhaitable d'effectuer un examen otoscopique de bonne qualité afin d'éliminer une perforation tympanique (rare au cours des otites externes) et de réaliser, si possible, un nettoyage atraumatique du conduit auditif externe. 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 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.

La durée du traitement est habituellement de 7 jours avec une fréquence de 2 à 4 instillations par jour. Le traitement local comporte aussi un anesthésique voire des corticoïdes, car il s'agit d'une pathologie douloureuse. En règle générale, un traitement antalgique par voie générale est nécessaire.

*Cas particulier de l'otite externe maligne¹⁰

Il s'agit d'un tableau clinique rare et particulièrement grave de l'otite externe due à *P. aeruginosa* qui s'observe essentiellement chez le diabétique, mais aussi chez la personne très âgée ou l'immunodéprimé. Elle nécessite en urgence une association d'antibiotiques antitypocyaniques par voie intraveineuse et une intervention chirurgicale spécialisée. Cette infection met en jeu rapidement le pronostic vital et peut laisser de lourdes séquelles (paralysie faciale notamment). Le traitement sera prolongé en sachant qu'il existe presque toujours une ostéite locorégionale.

Place de CILOXAN dans le traitement de l'otite externe

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire, dont le principe actif ciprofloxacine appartient à la famille des fluoroquinolones, est un médicament de première intention dans le traitement de l'otite externe aiguë d'origine bactérienne. C'est la première spécialité à base de fluoroquinolone par voie auriculaire ayant l'AMM dans les otites externes aiguës.

➤ Otorrhée sur otites chroniques à tympan ouvert

L'antibiothérapie locale, associée au nettoyage du conduit auditif externe, constitue la base du traitement. Les fluoroquinolones 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 l'absence d'ototoxicité. Les autres molécules peuvent également être utilisées, à l'exception des aminosides (néomycine, framycétine), contre-indiqués en raison du risque d'ototoxicité.

Il n'y a pas lieu d'effectuer un prélèvement en première intention.

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.

Place de CILOXAN dans le traitement des otorrhées sur otites chroniques

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire, est une alternative à OFLOCET (ofloxacine), solution pour instillation auriculaire (AMM du 21/11/1995) en traitement de première intention des otorrhées sur otites chroniques à tympan ouvert.

➤ Otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques

Lorsqu'elle est isolée sans signes généraux associés, l'antibiothérapie locale par fluoroquinolone (seule l'ofloxacine a une AMM dans cette indication) est le traitement de première intention, après nettoyage du conduit auditif externe.

Les produits ototoxiques ne peuvent pas être utilisés dans cette situation. En cas de persistance de la symptomatologie ou de présence de signes généraux, il est recommandé de réaliser un prélèvement bactériologique par aspiration, avant le changement de gouttes auriculaires ou la mise en route d'une antibiothérapie par voie générale.

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire n'a pas d'AMM spécifique dans cette indication.

¹⁰ CMIT. Otites. In E.Pilly : Vivactis Plus Ed ; 2010 : pp 157 - 160

4.4. Population cible

Selon les données de l'Observatoire de la Médecine Générale (en 2009) l'otite externe représente environ 1% des motifs de consultation en médecine générale. En 2009, chaque médecin généraliste a vu en moyenne 13,2 patients pour 15,1 actes dans l'indication otite externe¹¹.

Si l'on rapporte ces chiffres au nombre de médecins généralistes (101667 en 2009)¹², le nombre de consultation en médecine générale pour otite externe peut être estimé à environ 1 500 000. Ce chiffre ne prend pas en compte les consultations des médecins spécialistes (ORL et pédiatres). Par ailleurs, les données ne permettent pas d'estimer la fréquence de prescription d'un antibiotique au cours des consultations pour otite externe.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté au conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹¹ Observatoire de la Médecine Générale : Informations épidémiologiques sur les pathologies et leur prise en charge en ville. <http://omg.sfm.org/>

¹² INSEE : Professions de santé . Disponible sur : http://insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=NATTEF06103

Revue de littérature pour l'indication « otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert ».

3.1.3. Ciprofloxacin in Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM)

Chronic suppurative otitis media (chronic otitis media) refers to a chronic discharge from the middle ear through a perforation of the tympanic membrane. Suppurative refers to active clinical infection; a perforation without discharge can be an inactive stage of the infection (Klein et al. 1989). The traditional medical treatment has combined aural toilet with systemic or topical treatment with antibiotic(s) alone or in combination with a steroid (Pincus et al., 1997).

- Van De Heyning et al. (1986, 1988) administered ciprofloxacin 750 mg BID orally for two weeks to a total of 53 chronic suppurative otitis media patients. Ciprofloxacin treatment eradicated 68.3% of pathogens and resulted in clinical improvement or resolution in 77.5% of patients.
- Falser et al. (1988) gave ciprofloxacin 500 mg BID orally or penicillin V 2000 mg TID orally for 10 days to 35 otitis media patients with an average age of 39 years (range 19 to 76). ciprofloxacin treatment was more effective than penicillin in clinical efficacy (60% compared to 48%) and bacterial eradication (57% compared to 43%). Both drugs were well tolerated, with no reported side effects.

- Piccirillo et al. (1989) reported that 18 of 19 evaluable patients with chronic ear disease, treated with 500 mg oral ciprofloxacin BID for two weeks, showed clinical improvement or cure with no side effects.
- Esposito et al. (1990) conducted a 60-patient, controlled clinical trial of ciprofloxacin given either (i) 250 mg orally BID; (ii) 3 drops of 2.5 mg/ml solution given topically BID; or (iii) oral and topical treatment for 5-10 days to CSOM patients (average age of 38 years). Favourable clinical response (100% and 95%) and bacterial eradication (95% and 85%) were noted in groups (ii) and (iii) with a lower response to oral therapy alone (65% and 40% cures). No auditory or vestibular effects were noted.
- The same group (Esposito et al., 1992) then published a 60-patient, controlled, 5-10 day clinical study of topical ciprofloxacin 2.5 mg/ml solution (4 drops BID) compared to intramuscular gentamicin (80 mg BID) treatment for CSOM (with perforated tympanic membrane). The average patient age was 39 years (range 18 to 65). Favourable clinical results were obtained in 26/30 (87%) of patients treated with ciprofloxacin, compared to 20/30 (66%) of patients treated with gentamicin. No side effects and no worsening of audiometric function were reported.
- Rodriguez et al. (1993) reported on a 63-patient pilot study comparing the effectiveness of oral ciprofloxacin (500 mg every 12h for 7 days) with topical ciprofloxacin (2 mg/ml solution, 3 drops TID for 7 days) and a combination of oral and topical dosing for therapy of ear infections, including CSOM. The average patient age was 38 years. Treatment with topical ciprofloxacin was significantly more effective than treatment with oral ciprofloxacin in terms of clinical improvement or cure (95.2% v. 68.2%) or bacterial eradication (95.2% v. 54.5%). *Pseudomonas* was the main pathogen isolated. Results with the combined therapy did not show any significant difference. Oral ciprofloxacin was more effective than oral amoxicillin in CSOM patients.
- Legent et al. (1994) conducted a 76-patient, controlled study comparing ciprofloxacin (500 mg oral BID) to amoxicillin/clavulanic acid (500 mg oral TID) for 9 days in CSOM patients (average patient age of 41 to 46 years). Clinical cures were reported in 57.5% of the ciprofloxacin group compared to 37.1% in the amoxicillin group. Similarly, bacterial eradication was higher for ciprofloxacin (69.7%) compared to amoxicillin (27.3%). Both treatments were well tolerated.
- Lorente et al. (1995) reported on a large, 308-patient, controlled study to evaluate efficacy and tolerance of topical ciprofloxacin (3 mg/ml solution, 3 drops BID for 8 days) compared to gentamicin (3 mg/ml solution, 3 drops BID for 8 days). The average patient age was 42 years (range 18 to 65). For safety purposes, one group of 5 patients was treated with 0.75% ciprofloxacin solution for up to 30 days. Of 308 patients enrolled, 159 were treated with ciprofloxacin and 149 with gentamicin. The percentage of clinical success (absence of otorrhea) was 95% for ciprofloxacin and 94% for gentamicin. Similarly, the percentage of bacterial eradication was 96% for ciprofloxacin and 93% for gentamicin. Both drugs were well tolerated without changes in audiometric values.
- Tutkun et al. (1995) conducted a smaller, 44-patient, controlled study to compare the therapeutic efficacy of topical ciprofloxacin (2 mg/ml solution) with topical gentamicin (5 mg/ml solution) when administered as 5 drops TID for 10 days. The average age was 28 years (range 9 to 65). Of 44 patients enrolled, 24 were treated with ciprofloxacin and 20 with gentamicin. The clinical cure rate (dry ear) was significantly greater for ciprofloxacin (88%) compared to gentamicin (30%). There were no side effects or hearing loss produced by either agent. The study concluded that topical ciprofloxacin treatment was more effective than topical gentamicin therapy in the treatment of CSOM.
- Rodriguez et al. (1995) conducted a 62-patient, controlled study to evaluate the efficacy and safety of ciprofloxacin given orally (500 mg every 12h for 10 days) compared to topical dosing (2.5 mg/ml solution, 3 drops BID for 10 days) in the treatment of CSOM. The

average patient was 45 years old. Clinical cure and microbiological eradication were significantly greater for topical dosing (85% and 95%) compared to oral administration (50% and 60% respectively). No ototoxicity associated with ciprofloxacin was reported.

- Sabater et al. (1996) provided a 101-patient, controlled study to compare topical ciprofloxacin (5 mg/ml solution) to topical gentamicin (3 mg/ml solution) in the treatment of CSOM and diffuse external otitis. Of 101 patients enrolled, 47 patients were diagnosed with CSOM and 54 patients with external otitis. Clinical success rate (dry ear) was 95% for ciprofloxacin and 96% for gentamicin in the CSOM group. Corresponding results in the diffuse external otitis group were 87% for ciprofloxacin and 79% for gentamicin. Both drugs were well tolerated, and no significant changes were noted in audiometric function. The study concluded that ciprofloxacin is at least as effective as gentamicin, and no observable ototoxicity was reported.
- Fradis et al. (1997) evaluated the efficacy of ciprofloxacin (2 mg/ml) solution compared to tobramycin (3 mg/ml) solution and placebo ear drops (five drops TID for 3 weeks) in 51 patients (60 ears) with chronic suppurative otitis media (CSOM). The clinical response was 78.9%, 72.2% and 41.2% in the ciprofloxacin, tobramycin and placebo groups, respectively. The bacteriologic response rate was 66.7% for ciprofloxacin and tobramycin and 20% for the placebo group. The study concluded that treatment of CSOM patients with ciprofloxacin was equivalent to tobramycin therapy.
- Kasemsuman et al. (1997) reported on a 35-patient, double-blind study to evaluate the effectiveness of topical ciprofloxacin (2.5 mg/ml solution) versus normal saline solution in the treatment of patients with an acute episode of CSOM. In the group of 19 patients receiving ciprofloxacin (5 drops TID for 7 days), favourable clinical responses (cure plus improvement) were observed in 89.5% compared to 43.8% in the saline treated control group. The bacterial eradication rate was 84.2% in the ciprofloxacin group, and 12.5% in the saline-treated group. Audiology data showed no hearing loss in ciprofloxacin-treated patients. The authors concluded that topical ciprofloxacin was safe and effective in the treatment of the acute phase of CSOM.
- Podoshin et al. (1998) evaluated the efficacy of topical ciprofloxacin (2 mg/ml solution) ear drops compared to tobramycin (3 mg/ml solution) and saline solution in the treatment of CSOM. A total of sixty ears were randomised to treatment. Clinical responses were 78.9% and 72.2%, respectively in the ciprofloxacin and tobramycin groups compared to 41.2% in the saline placebo group. The study concluded that treatment of CSOM patients with ciprofloxacin was similar in effectiveness to tobramycin treatment.
- Kiris et al. (1998) evaluated 80 patients with otorrhea due to CSOM treated with ciprofloxacin ear drops, in two settings. One group received daily ciprofloxacin therapy plus aspiration in the clinic. The other group self-administered at home. Overall otorrhea resolved in 88% of all ears within 12 days of treatment initiation. There were no significant differences in success rates between the two groups. Adverse effects were negligible. They concluded that empirical topical ciprofloxacin therapy was an effective, safe and relatively inexpensive treatment in patients with otorrhea and chronic otitis media.
- Indudharan et al (1999) undertook a bacteriologic examination of isolates from patients treated for chronic suppurative otitis media in Malaysia. They reported that *S. aureus* was almost completely resistant to ampicillin and polymyxin B and *P. aeruginosa* to ampicillin and chloramphenicol. Among the available antibiotic preparations for use in the ear they concluded that ciprofloxacin and gentamicin were the best choices.
- De Miguel Martinez et al., (1999) conducted a randomised study of 125 patients with CSOM. Three treatment groups were assigned; oral ciprofloxacin, 5 mg/ml or 2 mg/ml topical ciprofloxacin or topical polymyxin and neomycin. Topical ciprofloxacin 2 mg/ml was the most effective regimen of those tested for the treatment of chronic otitis media.

➤ **Efficacité des antibiotiques par voie auriculaire dans le traitement de l'otite externe**

• **Fluoroquinolones**

L'efficacité de l'ofloxacine au cours de l'otite externe est estimée à 82% chez l'adulte et 97% chez l'enfant¹³.

Elle ne possède pas d'AMM dans cette indication. La ciprofloxacine a une efficacité clinique estimée à 93% quel que soit l'âge¹⁴.

• **Néomycine-Polymyxine B-Hydrocortisone**

L'efficacité clinique de cette association est estimée à 87% quel que soit l'âge¹, 84% chez l'adulte, 95% chez l'enfant.

• **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'âge¹⁵.

➤ **Efficacité des antibiotiques par voie auriculaire dans le traitement de l'« otorrhée sur otite chronique à tympan ouvert ».**

Efficacité	Legent ¹⁶ N=76		Miro ¹⁷ N=232		Tong ¹⁸ N=52		Pessey ¹⁹ 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%		

¹³ 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.

¹⁴ 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-neomycinhydrocortisone otic suspension in the treatment of acute diffuse otitis externa. Infect Dis Clin Prat 1999 ; 8 : 387-95

¹⁵ Ruth M, Ekström T, Aberg B, Edström B. A clinical comparison of hydrocortisone butyrate with oxytetracycline/hydrocortisone acetate-polymyxin B in the local treatment of acute external otitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1990; 247: 77-80

¹⁶ Legent F, Bordure P, Beauvillain C. Etude comparative de la ciprofloxacine et de l'amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement de l'otite chronique. Med Mal Infect 1993 ; 23 : 14-20

¹⁷ 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

¹⁸ Tong MCF, Woo JKS, Andrew van Hasselt C. A double-blind comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycinpolymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative media. J Laryngol Otol 1996; 110: 309-14

¹⁹ 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'ofloxacine en solution auriculaire dans la suppuration des cavités d'évidement et la préparation pré-opératoire des otites chroniques non ostéitiques. Rev Soc Fr ORL 1998 ; 40 : 45-51