

# Etude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

**M. Kamal ELMESKINI**

*Né le : 29 Mars 1978 à Abujaad*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES** : *Pseudomonas aeruginosa* – Infection nosocomiale – Bactérie multirésistante

## JURY

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologie

**PRESIDENT**

**Mme. S. ELHAMZAOUI**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. S. TELLAL**

Professeur Agrégé de biochimie

**M. I. ABDERRAHMANI RHORFI**

Professeur Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie -Réanimation  
 10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
 12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
 13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
 17. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie  
 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie  
 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\* Neurochirurgie  
 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie  
 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
 24. Pr. MAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
 25. Pr. NAJI M'Barek \* Immuno-Hématologie  
 26. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
 28. Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale  
 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie  
 30. Pr. IHRAI Hssain \* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 31. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie  
 32. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali Radiologie  
 34. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale  
 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE Gastro-Entérologie  
 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie  
 37. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie  
 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\* Chimie-Toxicologie Expertise  
 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie  
 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie  
 41. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor\* Médecine Interne  
 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie
44. Décembre 1988  
 45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique  
 46. Pr. DAFIRI Rachida Radiologie  
 47. Pr. FAIK Mohamed Urologie  
 48. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie  
 49. Pr. TOLOUNE Farida\* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne  
 51. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne  
 52. Pr. BENAMEUR Mohamed\* Radiologie  
 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie  
 54. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale  
 55. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale  
 56. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrique  
 57. Pr. HACHIM Mohammed\* Médecine-Interne  
 58. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie  
 59. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
 60. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique  
 61. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie  
 62. Pr. SEDRATI Omar\* Dermatologie  
 63. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique  
 65. Pr. ATMANI Mohamed\* Anesthésie Réanimation  
 66. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation  
 67. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie  
 68. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
 69. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie  
 70. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale  
 71. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique  
 72. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
 73. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique  
 74. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie  
 75. Pr. CHANA El Houssaine\* Ophtalmologie  
 76. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
 77. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
 78. Pr. FAJRI Ahmed\* Psychiatrie  
 79. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\* Chirurgie Générale

- |   |  |
|---|--|
| 80. Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie                                      |
| 81. Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation                         |
| 82. Pr. OUAALINE Mohammed*              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 84. Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                           |
| <br>                                    |  |
| 85. <u>Décembre 1992</u>                |  |
| 86. Pr. AHALLAT Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 87. Pr. BENOUDA Amina                   | Microbiologie                                  |
| 88. Pr. BENSOUADA Adil                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib           | Radiologie                                     |
| 90. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie                             |
| 91. Pr. CHRAIBI Chafiq                  | Gynécologie Obstétrique                        |
| 92. Pr. DAOUDI Rajae                    | Ophthalmologie                                 |
| 93. Pr. DEHAYNI Mohamed*                | Gynécologie Obstétrique                        |
| 94. Pr. EL HADDOURY Mohamed             | Anesthésie Réanimation                         |
| 95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad           | Neurochirurgie                                 |
| 96. Pr. FELLAT Rokaya                   | Cardiologie                                    |
| 97. Pr. GHAFIR Driss*                   | Médecine Interne                               |
| 98. Pr. JIDDANE Mohamed                 | Anatomie                                       |
| 99. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique                        |
| 100. Pr. TAGHY Ahmed                    | Chirurgie Générale                             |
| 101. Pr. ZOUHDI Mimoun                  | Microbiologie                                  |

#### Mars 1994

- |  |   |
|--|---|
| 102. Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophthalmologie                          |
| 103. Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 104. Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophthalmologie                          |
| 105. Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 106. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 107. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 108. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 111. Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 113. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 116. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 117. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 118. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 119. Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 120. Pr. HASSAM Badredine             | Dermatologie                |
| 121. Pr. IFRINE Lahssan               | Chirurgie Générale          |
| 122. Pr. JELTHI Ahmed                 | Anatomie Pathologique       |
| 123. Pr. MAHFOUD Mustapha             | Traumatologie – Orthopédie  |
| 124. Pr. MOUDENE Ahmed*               | Traumatologie- Orthopédie   |
| 125. Pr. OULBACHA Said                | Chirurgie Générale          |
| 126. Pr. RHRAB Brahim                 | Gynécologie –Obstétrique    |
| 127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie                |
| 128. Pr. SLAOUI Anas                  | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

#### Mars 1994

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 129. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 130. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 131. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 133. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 136. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie              |
| 138. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 139. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 140. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 141. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |
| 142. Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                  |

#### Mars 1995

- |  |  |
|--|--|
| 143. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 144. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 145. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 146. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 147. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*             | Urologie                                       |
| 148. Pr. BENAZZOUZ Mustapha              | Gastro-Entérologie                             |
| 149. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 150. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 152. Pr. EL MESNAOUI Abbas               | Chirurgie Générale                             |
| 153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 154. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 155. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 156. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 158. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 159. Pr. MANSOURI Aziz         | Radiothérapie                             |
| 160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie                             |
| 161. Pr. RZIN Abdelkader*      | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 162. Pr. SEFIANI Abdelaziz     | Génétique                                 |
| 163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali    | Réanimation Médicale                      |

Décembre 1996

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 164. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie                         |
| 165. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 166. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie                      |
| 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 170. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |
| 171. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie                         |
| 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale                 |
| 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne                   |
| 174. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie                |
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie           |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie                        |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie                        |

Novembre 1997

- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 181. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 182. Pr. BOULAICH Mohamed      | O.RL.                   |
| 183. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 184. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 185. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 186. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 188. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 189. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 190. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 193. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 194. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 195. Pr. SAFI Lahcen*          | Anesthésie Réanimation  |
| 196. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |



197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*

Pneumo-phtisiologie

200. Pr. ALOUANE Mohammed\*

Oto-Rhino-Laryngologie

201. Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

202. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

203. Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

204. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

205. Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

206. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

208. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

209. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

211. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

212. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

215. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

218. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

220. Pr. EL OTMANYAzzedine

Chirurgie Générale

221. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

222. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

224. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

227. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

229. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

231. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophthalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
242. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
243. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
244. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
245. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
247. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

#### Décembre 2001

249. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
251. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
253. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
254. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
255. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
256. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
257. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
258. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
260. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
261. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
263. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
264. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
265. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie

272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

#### Décembre 2002

295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
312. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale

313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
315. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
316. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
317. Pr. IKEN Ali	Urologie
318. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
320. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
321. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
322. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
325. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
326. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
327. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
328. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
329. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
331. Pr. RHOUE Hakima	Néphrologie
332. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
333. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
334. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
335. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

### PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
337. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
339. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
340. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
341. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
342. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
343. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
344. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
345. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
346. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
347. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
350. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
351. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie

- |                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| 352. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophthalmologie              |
| 353. Pr. KHABOUZE Samira     | Gynécologie Obstétrique     |
| 354. Pr. KHARMAZ Mohamed     | Traumatologie Orthopédie    |
| 355. Pr. LEZREK Mohammed*    | Urologie                    |
| 356. Pr. MOUGHIL Said        | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 357. Pr. NAOUMI Asmae*       | Ophthalmologie              |
| 358. Pr. SAADI Nozha         | Gynécologie Obstétrique     |
| 359. Pr. SASSENOU ISMAIL*    | Gastro-Entérologie          |
| 360. Pr. TARIB Abdelilah*    | Pharmacie Clinique          |
| 361. Pr. TIJAMI Fouad        | Chirurgie Générale          |
| 362. Pr. ZARZUR Jamila       | Cardiologie                 |

### Janvier 2005

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 363. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 366. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 367. Pr. AMAR Yamama                | Néphrologie                               |
| 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophthalmologie                            |
| 369. Pr. AZIZ Noureddine*           | Radiologie                                |
| 370. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 371. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 372. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 373. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophthalmologie                            |
| 374. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophthalmologie                            |
| 376. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophthalmologie                            |
| 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 380. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 381. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 382. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 383. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophthalmologie                            |
| 384. Pr. KENDOUCI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed          | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 387. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 388. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 389. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  | Ophthalmologie                            |
| 391. Pr. ZERAIDI Najia              | Gynécologie Obstétrique                   |

### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Moncef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophthalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale

503. Pr. MADANI Naoufel  
504. Pr. TANANE Mansour \*  
505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Réanimation médicale  
Traumatologie orthopédie  
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
Pr. AZENDOUR Hicham \*  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BOUHSAÏN Sanae \*  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAÏR Saïd\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamyâ  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Saïd \*

Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie  
Cardiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Dermatologie  
Gastro-entérologie  
Gynécologie obstétrique  
Hématologie biologique  
Hématologie biologique  
Hématologie clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique



### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

### ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

#### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie

- |     |                                |                  |
|-----|--------------------------------|------------------|
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootechne        |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas     | Pharmacologie    |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed          | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine          |                  |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae              | Biochimie        |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine       | Biologie         |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam                | Biochimie        |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie   |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie    |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina               | Chimie Organique |

*\* Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*





## *A mes très chers parents*

*J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour où de manière solennelle et devant l'ensemble de mes maîtres, condisciples et amis, je vous témoignerai toute la gratitude d'un fils qui s'est toujours vanté de vous avoir comme père et mère.*

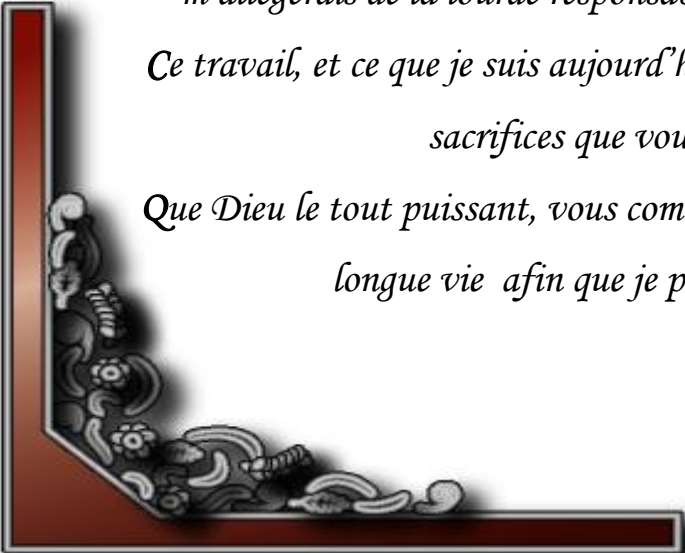
*Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études*

*Vous avez guetté mes pas et vous m'avez couvé de tendresse, vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Je serai votre dévoué pour tout le restant de mon existence et nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité dont je me sens investie à votre égard.*

*Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer.*

*Que Dieu le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour...*





*A mon cher frère Abdellah :*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.*

*Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance.*






*A mon cher frère Abdelaziz :*

*Pour son soutien inestimable et ainsi pour sa présence et ses encouragements sans faille.*

*A mon cher frère Zakaria*

*Vos prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que ce travail soit l'occasion d'affirmer mon amour indéfectible à ton égard.*





*À toute ma famille :*

*Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection, mon estime et mon attachement.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.*






*À tous mes amis: Amine, Adil, Zohair, Hassan, Kholid,  
Anas, Hakim, Abderrahim, Yassine*

*Chères frères, je remercie Allah de nous avoir unies dans une si belle  
amitié. C'était difficile de citer des noms par crainte d'omettre de  
mentionner quelqu'une, alors que vous êtes tous très chères pour moi et  
vous dégagez tellement de qualités qui suscitent mon profond et  
éternel respect.*

*Qu'Allah, le Très-Haut, fasse que le meilleur reste à venir.*








# *Remerciements*

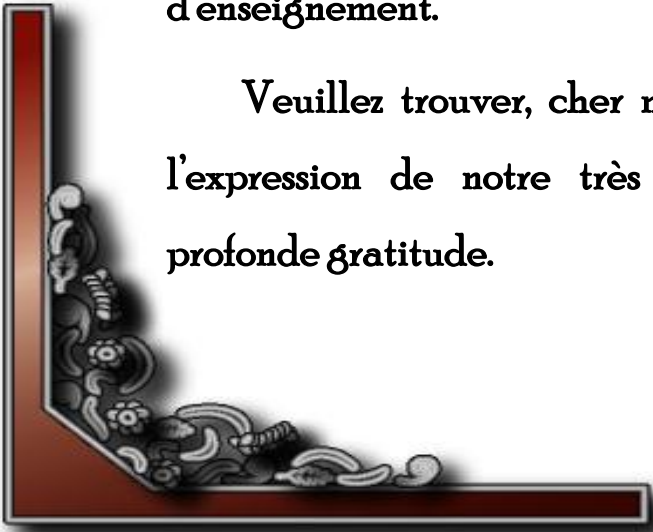




*A notre maître et président de thèse Mme N.  
MESSAOUDI  
Professeur d'Hématologie Biologie*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.



Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Mme S. ELHAMZAOUI*

*Professeur de microbiologie*


Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.






*A notre maître et juge de thèse*  
*Mme S. TELLAL*  
*Professeur de Biochimie*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.



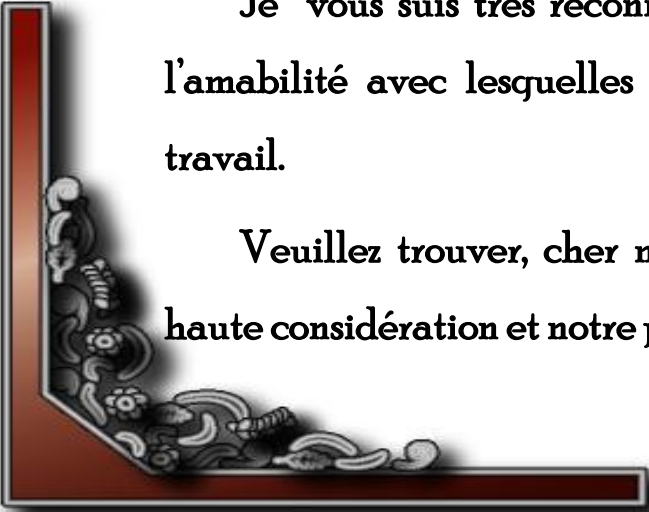


*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur I. ABDERRAHMANI RHORFI*  
*Professeur de Pneumologie-Phtisiologie*

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



## Liste des abréviations

Ab	: Acinetobacter baumannii.
AK	: Amikacine
BLSE	: Béta-lactamases à spectre étendu.
BMR	: Bactéries multirésistantes.
C1G	: Céphalosporine de première génération.
C2G	: Céphalosporine de deuxième génération.
C3G	: Céphalosporine de troisième génération.
C4G	: Céphalosporine de quatrième génération.
CAZ	: Ceftazidime.
CIP	: Ciprofloxacine
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
CS	: Colistine
DCL	: Gélose désoxycholate lactose
DO	: Doxycycline
ECP	: Electrophorèse en champ pulsé
GM	: Gentamicyne.
HSR	: Hôpital des spécialités de rabat.
IPM	: Imipénème.
MβL	: Métallo-β-lactamases.
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance System
P.a	: Pseudomonas aeruginosa.
PIP	: Pipéracilline.
QS	: Quorum sensing
TIC	: Ticarcilline
TM	: Tobramycine

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1</b> : Taxonomie de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	3
<b>Tableau 2</b> : Concentrations, diamètres critiques et règles de lecture interprétative pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	9
<b>Tableau 3</b> : Taux de résistance à l'imipénème et pourcentage de souches productrices des métalloenzymes .....	20
<b>Tableau 4</b> : Principeaux facteurs de virulence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	26
<b>Tableau 5</b> : Antibiotiques à inclure dans un antibiogramme de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	40
<b>Tableau 6</b> : Récapitulatif des phénotypes de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux bêta-lactamines .....	40
<b>Tableau 7</b> : Maladies causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et population à risque associées ...	56

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Pseudomonas aeruginosa vue au microscope électronique.....	4
<b>Figure 2</b> : Paroi de Pseudomonas aeruginosa .....	5
<b>Figure 3</b> : Génome de Pseudomonas aeruginosa.....	7
<b>Figure 4</b> : Antibiotiques, mécanismes d'action et de résistance.....	12
<b>Figure 5</b> : Répartition des souches de Pseudomonas et Acinetobacter selon les prélèvements .....	19
<b>Figure 6</b> : Proportion des résistances aux antibiotiques pipéracilline de Pseudomonas aeruginosa dans les pays de l'union européen en 2008, donnée EARSS .....	21
<b>Figure 7</b> : Proportion des résistances aux antibiotiques céftazidime de Pseudomonas aeruginosa dans les pays de l'union européen en 2008, donnée EARSS .....	22
<b>Figure 8</b> : Proportion des résistances aux antibiotiques fluoroquinolones de Pseudomonas aeruginosa dans les pays de l'union européen en 2008, donnée EARSS.....	23
<b>Figure 9</b> : Proportion des résistances aux antibiotiques aminoglycosides de Pseudomonas aeruginosa dans les pays de l'union européen en 2008, donnée EARSS.....	24
<b>Figure 10</b> : Structure d'un flagelle bactérien.....	27
<b>Figure 11</b> : Structure du lipopolysaccharide .....	28
<b>Figure 12</b> : Cycle de vie du biofilm .....	33
<b>Figure 13</b> : Mécanisme de régulation de la densité bactérienne " Quorum sensing " .....	35
<b>Figure 14</b> : Aspects des colonies de Pseudomonas .....	36
<b>Figure 15</b> : Surexpression de la céphalosporinase Ampc, suite à la mutation du represseur ampD chez Pseudomonas aeruginosa .....	42



# Sommaire

<b>I Introduction</b> .....	1
<b>II Historique</b> .....	2
<b>III. Epidémiologie</b> .....	3
<b>III-1 L'agent pathogène : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (P.a)</b> .....	3
1.1 Caractéristique générale.....	3
1.2. Description .....	4
1.3. Caractères structuraux.....	4
1.4 Génome.....	6
1.5. Sensibilité et résistance naturelle de P.a aux antibiotiques.....	8
1.5.1 Sensibilité des souches sauvages.....	10
a- Sensibilité aux $\beta$ -lactamines .....	10
b- Sensibilité aux fluoroquinolones de troisième génération.....	10
c- Sensibilité aux aminosides .....	10
d- Autres .....	10
1.5.2 Résistance naturelle .....	10
a- Résistance aux $\beta$ -lactamines.....	10
b- Résistance aux aminosides.....	11
c- Résistance aux autres antibiotiques.....	11
1.6 Mécanismes des résistances acquises de P.a.....	11
1.6.1 Résistance acquise aux $\beta$ -lactamines.....	13
a- Résistance enzymatique .....	13
b- Résistance non enzymatique .....	14
1.6.2 Résistance acquise aux aminosides.....	14
1.6.3 Résistance acquise aux fluoroquinolones .....	15
1.6.4. Résistance acquise à la fosfomycine .....	15
1.7. Facteurs de risque d'acquisition de résistance chez P.a.....	16
1.7.1. Un inoculum bactérien important.....	16
1.7.2. Une exposition antérieure à des antibiotiques naturellement actifs sur P.a.....	16
1.7.3. Un traitement par monothérapie anti-pyocyanique.....	16
1.7.4. La présence d'un matériel étranger, notamment ventilation mécanique.....	17
1.7.5. Une procédure invasive récente.....	17
1.7.6. Une hospitalisation en service de réanimation.....	17
1.7.7. Certains sites infectieux.....	17
1.8. Epidémiologie de la résistance de P.a .....	17
1.8.1. Au Maroc.....	17
1.8.2. Aux Etats-Unis.....	20
1.8.3 En Europe.....	20
<b>1.9. Impact de la multirésistance sur la morbidité et la mortalité des patients infectés</b> .....	25
1.10. Pouvoir pathogène de P.a.....	25
1.10.1 Facteurs de virulence membranaire.....	26
1.10.2 Facteurs de virulence enzymatiques.....	29

1.10.3 Le biofilm.....	32
1.11 Régulation de l'expression des facteurs de virulence ou « Quorum sensing » .....	34
1.12 Diagnostic biologique.....	35
A. Prélèvements.....	35
B. Culture.....	35
C. Caractères biochimiques.....	37
D. Sérotypage.....	37
E. Sérodiagnostic.....	39
F. Réalisation d'antibiogramme.....	39
1.13 Stratégies thérapeutiques dans les infections à P.a.....	43
1.13.1 Spectre de molécules disponibles.....	43
1.13.2. Stratégie probabiliste : éléments de réflexion.....	44
1.13.3. Composition de la bithérapie.....	44
1.13.3.1. Choix de l'aminoside.....	45
1.13.3.2. Choix de la bêtalactamine.....	45
1.13.4. Modalités d'administration.....	46
1.13.4.1. Modalités d'administration de l'aminoside.....	46
1.13.4.2. Modalités d'administration de la ciprofloxacine.....	47
1.13.4.3. Modalités d'administration de la bêtalactamine.....	47
1.13.4.3.1. Bêtalactamines temps-dépendantes : ceftazidime.....	47
1.13.4.3.2. Imipénème.....	48
1.13.4.3.3. Pipéracilline-tazobactam.....	48
1.13.4.3.4. Céfépime.....	48
1.13.5. Modification de l'antibiothérapie après documentation bactériologique.....	49
1.13.6. Problèmes particuliers posés par les souches multirésistantes.....	49
1.13.6.1. Aérosols d'antibiotiques.....	49
1.13.6.2. Colimycine parentérale.....	50
1.13.7. Durée du traitement.....	50
<b>III-2 Réservoir et transmission.....</b>	<b>50</b>
<b>III-3 Réceptivité.....</b>	<b>52</b>
III.3.1 Principales étapes du processus infectieux.....	52
<b>III-4 Facteurs favorisant l'infection à P.a.....</b>	<b>55</b>
4.1 Facteurs environnementaux.....	55
4.2 Populations à risques.....	56
<b>III-5 Aspects épidémiologiques.....</b>	<b>57</b>
<b>III-6 Répartition géographique de P.a.....</b>	<b>58</b>
<b>IV. Infections à P.a.....</b>	<b>58</b>
A Les infections respiratoires:.....	58
B Bactériémie et septicémie.....	59
C Infections du système nerveux central.....	59
D Infections de l'ORL.....	59
E Les infections ophtalmiques.....	59
F Infections osseuses et articulaires.....	60
G Infections des voies urinaires.....	60

H Infections gastro-intestinales.....	60
I La peau et des tissus mous.....	61
<b>V. Gestion d'une épidémie d'infections à P.a.....</b>	<b>61</b>
<b>V.1 Difficulté de l'investigation.....</b>	<b>61</b>
<b>V.2 Diagnostic positif.....</b>	<b>62</b>
<b>V.3 Enquête et contrôle de l'épidémie.....</b>	<b>63</b>
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>64</b>

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

## I Introduction

Au cours des dernières décennies, *Pseudomonas aeruginosa* (P.a) s'est imposé comme un pathogène hospitalier très important du fait du nombre et de la gravité des infections causées.

Les infections à P.a existent dans tous les établissements de soins à travers le monde et aucun n'est exempt de la présence de cette bactérie.

Au Maroc, une enquête de prévalence réalisée en 1994 a montré qu'aucun hôpital n'échappe à ce péril infectieux ; ce taux atteint une moyenne de 10 % dans les hôpitaux régionaux.

Dans la dernière enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales menée en France en 2006, P.a représentait 10,9% des micro-organismes responsables d'infections (à la troisième place après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*).

Aux Etats-Unis, selon l'enquête du National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS), P.a était le deuxième germe responsable de pneumonies nosocomiales (après *Staphylococcus aureus*), le troisième germe responsable d'infections urinaires nosocomiales, et le septième germe responsable de bactériémie nosocomiale.

Le problème que posent les infections à P.a est le caractère nosocomial, en effet ces infections tuent des patients hospitalisés pour d'autres pathologies.

- Les objectifs de ce travail sont:
  - ▲ Prévenir les infections nosocomiales.
  - ▲ Clarifier les caractéristiques de cette bactérie.
  - ▲ Déterminer les foyers hospitaliers de la bactérie et l'impact clinique de la multirésistance.

## II Historique

La bactérie fut découverte par Carle GESSARD (1850-1925), un jeune pharmacien parisien suivait ses recherches sur les bacilles pathogènes. Quelques-uns avaient été isolés, mais nombre d'entre eux gardaient encore leur secret. La coloration azurée que revêtaient certaines plaies purulentes intriguait particulièrement GESSARD, il en chercha la cause. De milieux de culture en milieux de culture, GESSARD réussit à isoler le coupable, responsable de l'infection en 1882.

Au début du vingtième siècle, de nombreux chercheurs s'intéressèrent à l'antagonisme bactérien. Emmerich et Loew identifièrent en 1899 la première substance chimique douée d'activité antibiotique, la pyocyanase, produite par P.a, le bacille pyocyanique. C'est une enzyme protéolytique capable de détruire notamment le vibron cholérique et le bacille diphtérique. Des essais thérapeutiques fondés sur l'antagonisme bactérien furent alors mis en œuvre, comme à l'Institut Pasteur dès 1904. En 1927, plusieurs centaines d'exemples d'antibiose avaient été observés et ils conduisirent au développement d'une centaine d'essais thérapeutiques. Non seulement ils n'eurent aucun succès, mais ils provoquèrent en outre de nombreux accidents, souvent mortels.

P.a fut l'agent responsable des surinfections des plaies au cours de la 1<sup>ère</sup> guerre mondiale, les soldats montrèrent de pus bleu au niveau de leurs plaies.

Le développement de l'hospitalisation et des explorations invasives dans les années 60-70, connut de graves répercussions par la présence du germe sur les patients hospitalisés.

À la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, quelques antibiotiques ne réussissaient plus à vaincre certaines bactéries. Il existe maintenant des souches de P.a et *Staphylococcus aureus* qui résistent à tous les agents antibactériens connus.

### III. Epidémiologie

Le bacille pyocyanique est une bactérie de l'environnement mais peut être commensal du tube digestif. Pour les sujets en bonne santé, P.a est peu présent, avec seulement 2 à 10 % de porteurs tandis que chez les sujets hospitalisés ce taux peut atteindre 50 %, voire 60 % sur les plaies de brûlures ou d'escarres.

#### III-1 L'agent pathogène

##### 1.1 Caractéristique générale

P.a est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Pseudomonadaceae qui inclut dix genres : Azomonas, Azomonotrichon, Azorhizophilus, Azotobacter, Cellvibrio, Mesophilobacter, Pseudomonas, Rhizobacter, Rugamonas, et Serpens.

Le genre Pseudomonas regroupe plus de 140 espèces dont les principales sont:

*Pseudomonas aeruginosa* (espèce type), *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas solanacearum*, *Comamonas acidovorans*, *Comamonas testosteroni*, *Pseudomonas diminuta*, *Pseudomonas vesicularis*, *Pseudomonas paucimobilis*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas mesophilica*, *Pseudomonas nautica*.

P.a est l'espèce type du genre Pseudomonas. Sa taxonomie est présentée dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Taxonomie de *Pseudomonas aeruginosa*

Règne	Bacteria
Embranchement	Prokaryota
Division	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Pseudomonadales
Famille	Pseudomonadaceae
Genre	Pseudomonas
Espèce	aeruginosa

## 1.2. Description [1] :

P.a est un bacille à Gram négatif ubiquitaire, présent notamment dans le sol et dans les milieux aquatiques, non sporulant de forme droite ou légèrement courbée. Il mesure de 1 à 5  $\mu\text{m}$  de long et de 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de large (**Figure 1**). Bien que ce pathogène, ayant un métabolisme oxydatif, non fermentaire, aérobie stricte, plusieurs isolats ont montré une capacité à croître en milieu anaérobie. P.a est une bactérie mobile grâce à la présence d'un flagelle monotriche polaire. Cette bactérie est catalase positive et oxydase positive. Elle possède une versatilité nutritionnelle remarquable pouvant utiliser une variété de sucres simples et complexes, d'alcools et d'acides aminés comme seule source de carbone. P.a est une bactérie mésophile capable de se multiplier à l'intérieur d'un large spectre de température allant de 4 à 45°C. La température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C. La morphologie de P.a, de même que pour tout le genre *Pseudomonas*, est facilement distinctive grâce à la production de la pyocyanine, un pigment bleu-vert diffusible dans le milieu extracellulaire, d'où le nom de bacille pyocyanique.

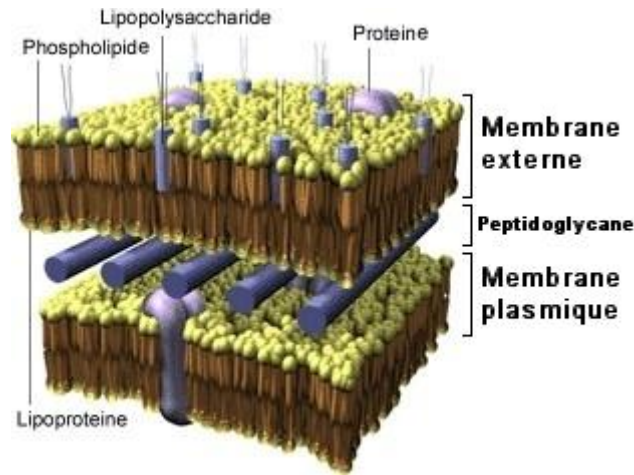
Figure 1 : *Pseudomonas aeruginosa* vue au microscope électronique [2]



## 1.3. Caractères structuraux [3] :

La paroi bactérienne de P.a est typique des bactéries à Gram négatif, composée d'une grande variété de molécules aux fonctions multiples (**Figure 2**). La paroi est formée de deux membranes séparées par le périplasme.

Figure 2 : Paroi de *Pseudomonas aeruginosa* [4]



La paroi de *P.a* est caractéristique de la paroi des bactéries à Gram négatif. Elle est constituée d'une membrane externe où sont localisés le lipopolysaccharide (LPS) et les porines et d'un espace périplasmique contenant le peptidoglycane.

La membrane plasmique mesure 2 à 3 nanomètres d'épaisseur. Elle contient des protéines poreuses aboutissant dans l'espace périplasmique. La couche fine de peptidoglycane adjacente à la membrane plasmique ne constitue que 5 à 10% du poids de la paroi. La membrane plasmique contient de nombreux complexes protéiques d'une importance vitale pour la bactérie (comme l'ATP synthase) qui ont des rôles prépondérants dans le métabolisme bactérien. L'espace périplasmique est un espace de stockage d'enzymes et de nutriments qui participe également à la synthèse des protéines. Les molécules de la membrane externe sont disposées en une bicouche épaisse d'environ 7 à 8 nanomètres, de structure semblable à celle de la membrane plasmique. La protéine la plus abondante est la lipoprotéine de Braun, une petite lipoprotéine attachée par liaison covalente au peptidoglycane sous-jacent et enfouie dans la membrane externe par son extrémité hydrophobe. La membrane externe est formée de LPS et de phospholipides, où s'insèrent de nombreuses protéines intrinsèques. Parmi elles, les porines, protéines transmembranaires formant des pores ou canaux protéiques permettant le passage de solutés et de molécules hydrophiles.

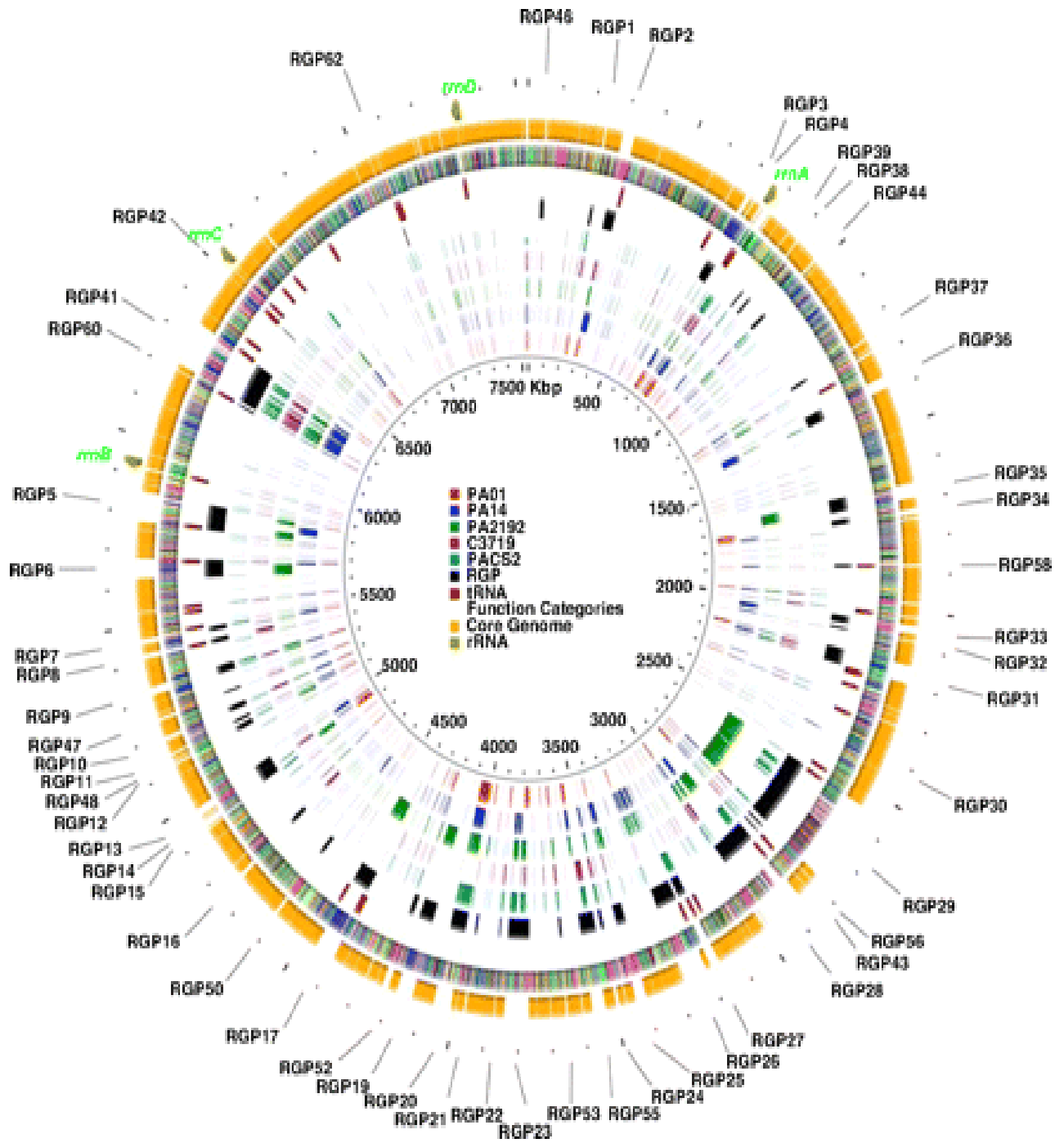


#### **1.4. Génome [5]**

Le génome de P.a (figure 3) est le plus grand génome bactérien jamais séquencé. Le chromosome bactérien comprend 6,3 millions de paires de bases, codant pour 5570 gènes, dont la fonction est soit connue avec certitude, soit supposée par comparaison des séquences avec des génomes d'autres espèces bactériennes, soit inconnue. Soixante-dix à 90% des gènes sont spécifiques de l'espèce, et 10% à 30% sont spécifiques du clone bactérien. Le génome chromosomique code notamment pour la plupart des facteurs de pathogénicité de P.a, et pour les multiples protéines conférant la résistance aux différentes classes d'antibiotiques. La proportion de gènes de régulation est la plus importante de tous les génomes bactériens séquencés connus. Outre le chromosome bactérien, P.a possède de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction.

La taille, la complexité et la variabilité du génome de P.a reflètent une évolution adaptative de l'espèce lui permettant de survivre dans différents environnements, et explique en partie la fréquence des résistances aux antibiotiques.

Figure 3: Génome de *Pseudomonas aeruginosa*.



Le génome *Pseudomonas aeruginosa*. En utilisant les gènes de base du Pa14 du modèle, tous les gènes accessoires du C3719, PA01 et PACS2 ont été intégrés. Le cercle extérieur indique les gènes de base, le deuxième cercle montre les annotations fonctionnelles. Le troisième cercle indique la position des ARNr. Les gènes accessoires dans les cercles intérieurs sont PA14 (bleu) PA2192 (vert), C3719 (violet), PA01 (rouge), et PACS2 (sarcelle). Les flèches extérieures vertes montrent les positions des ARNr.

La résistance aux antibiotiques fait l'objet aux différents mécanismes [1]:

✦ Support génétique de la résistance

- Résistance naturelle ou intrinsèque: La résistance naturelle a pour support génétique le chromosome bactérien et elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques.
- Résistance acquise: La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique permettant à une bactérie de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. Elle peut être soit chromosomique (mutation d'un gène) ou extra-chromosomique (acquisition de gènes). En pathologie infectieuse, une bactérie est dite résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que celle qu'il est possible d'obtenir *in vivo* à la suite d'un traitement.

✦ Résistance biochimique: Les bactéries se défendent contre l'action des antibiotiques :

- - en se rendant imperméables à leur pénétration.
- - en produisant des enzymes capables de les inactiver.
- - en modifiant la structure de leurs cibles.

### **1.5. Sensibilité et résistance naturelle de P.a aux antibiotiques [6]**

A la suite des recommandations du comité d'experts de la standardisation biologique de l'OMS, la Société Française de Microbiologie a créé un Comité de l'Antibiogramme (CA-SFM) chargé de déterminer les valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques (antérieurement catégories thérapeutiques) et de proposer un guide pour la détermination de la sensibilité et la résistance des bactéries aux antibiotiques. Les valeurs critiques définies pour les concentrations et les diamètres des zones d'inhibition, ainsi que les recommandations spécifiques à certaines espèces ou à certains groupes d'antibiotiques sont publiées dans un communiqué annuel. Le protocole est ainsi résumé comme suit (tableau 2):

**Tableau 2 Concentrations, diamètres critiques et règles de lecture interprétative pour *Pseudomonas aeruginosa*.**

Antibiotique	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
		S	R	S	R
Ticarcilline	75 µg	≤16	>16	≥22	<22
Ticarcilline/ac.clavulanique	75 /10µg	≤16/2	>16/2	≥22	<22
Pipéracilline	75 µg	≤16	>16	≥18	<18
Pipéracilline/tazobactam	75 /10µg	≤16/4	>16/4	≥19	<19
Imipnème	10 ug	≤4	>8	≥22	<17
Méropénème	10 ug	≤2	>8	≥22	<15
Doripénème	10 ug	≤1	>4	≥24	<19
Aztréonam	30ug	≤1	>16	≥27	<19
Ceftazidime	30ug	≤8	>8	≥19	<19
Céfépime	30ug	≤8	>8	≥19	<19
Cépirome	30ug	≤8	>8	≥19	<19
Tobramycine	10ug	≤4	>4	≥16	<16
Amikacine	30ug	≤16	>16	≥17	<15
Iséamicine	30ug	≤16	>16	≥17	<15
Gentamicine	15 ug	≤3	>3	≥16	<16
Nétilmicine	30 ug	≤4	>4	≥19	<19
Colistine	50ug	≤2	>2		
Ciprofloxacine	5ug	≤0.5	>1	≥25	<22
Lévofloxacine	5 ug	≤1	>2	≥20	<17
Rifampicine	30ug	≤4	>16	≥19	<14
fosfomycine	50ug +50 ug	≤32	>32	≥13	<13
Sulfamides	200 ug	≤64	>256	≥17	<12

### 1.5.1 Sensibilité des souches sauvages [6]

#### *a- Sensibilité aux $\beta$ -lactamines :*

P.a est sensible aux uréidopénicillines (pipéracilline), carboxypénicillines (ticarcilline), à certaines céphalosporines de troisième génération (C3G): ceftazidime, cefsulodine et à certaines céphalosporine de quatrième génération (C4G): céfépime, cefpirome.

Sensible aussi aux monobactames (l'aztréonam) et aux carbapénèmes (imipénème et méropénème).

#### *b- Sensibilité aux fluoroquinolones de troisième génération :*

Les fluoroquinolones sont naturellement actives contre P.a, mais avec des différences importantes entre les différentes molécules. La ciprofloxacine a une activité intrinsèque nettement supérieure à celle de l'ofloxacine et de la péfloxacine.

#### *c- Sensibilité aux aminosides :*

P.a est naturellement sensible à l'amikacine, la tobramycine, la nétilmicine, l'isépamicine, la gentamicine. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la gentamicine sont plus élevées, et certains bactériologistes rendent de manière systématique une sensibilité intermédiaire à la gentamicine.

#### *d- Autres :*

P.a est naturellement sensible à la colistine, et à la fosfomycine.

### 1.5.2 Résistance naturelle :

#### *a- Résistance aux $\beta$ -lactamines:*

Elle est liée à plusieurs mécanismes :

- -Production d'une céphalosporinase chromosomique inductible du gène AmpC: responsable de la résistance à l'amoxicilline, C1G : céfalotine, C2G : céfoxitine, ceftriaxone, céfotaxime et ertapénème [7].
- -Faible perméabilité membranaire aux  $\beta$ -lactamines, due à la taille insuffisante des porines [8].
- - Système d'efflux membranaire MexAB-OprM, capable d'exporter les antibiotiques en dehors de la cellule. Cette pompe à efflux est composée de trois protéines, MexA,

MexB et OprM, incorporées dans les membranes internes et externes de la paroi bactérienne [9].

***b- Résistance aux aminosides [9] :***

P.a est naturellement résistant à la kanamycine via la production d'une phosphotransférase.

***c- Résistance aux autres antibiotiques [10] :***

P.a est naturellement résistant:

+Aux macrolides: La membrane cellulaire externe de P.a est imperméable aux composés hydrophobes que sont les macrolides, et il existe un phénomène d'efflux physiologique des Gram (-). Toutefois, les ribosomes des germes à Gram négatif demeurent sensibles. À hautes concentrations, les macrolides pénètrent les parois bactériennes et exercent leur effet inhibiteur.

+Aux tétracyclines: Un système d'efflux, énergie dépendant, expulsant les tétracyclines en dehors de la bactérie. Une protection du ribosome par une protéine soluble.

+A la rifampicine: La résistance à la rifampicine s'explique par sa ribosylation c'est-à-dire par la fixation d'un sucre sous l'influence d'une ADP-ribosyl transférase produite par P.a.

+A chloramphénicol: Inactivation par des acétyl-transférases.

+Aux sulfamides: La résistance aux sulfamides est d'origine chromosomique, due à une diminution de perméabilité, une hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque, une hyperproduction de la dihydropeptérase synthétase.

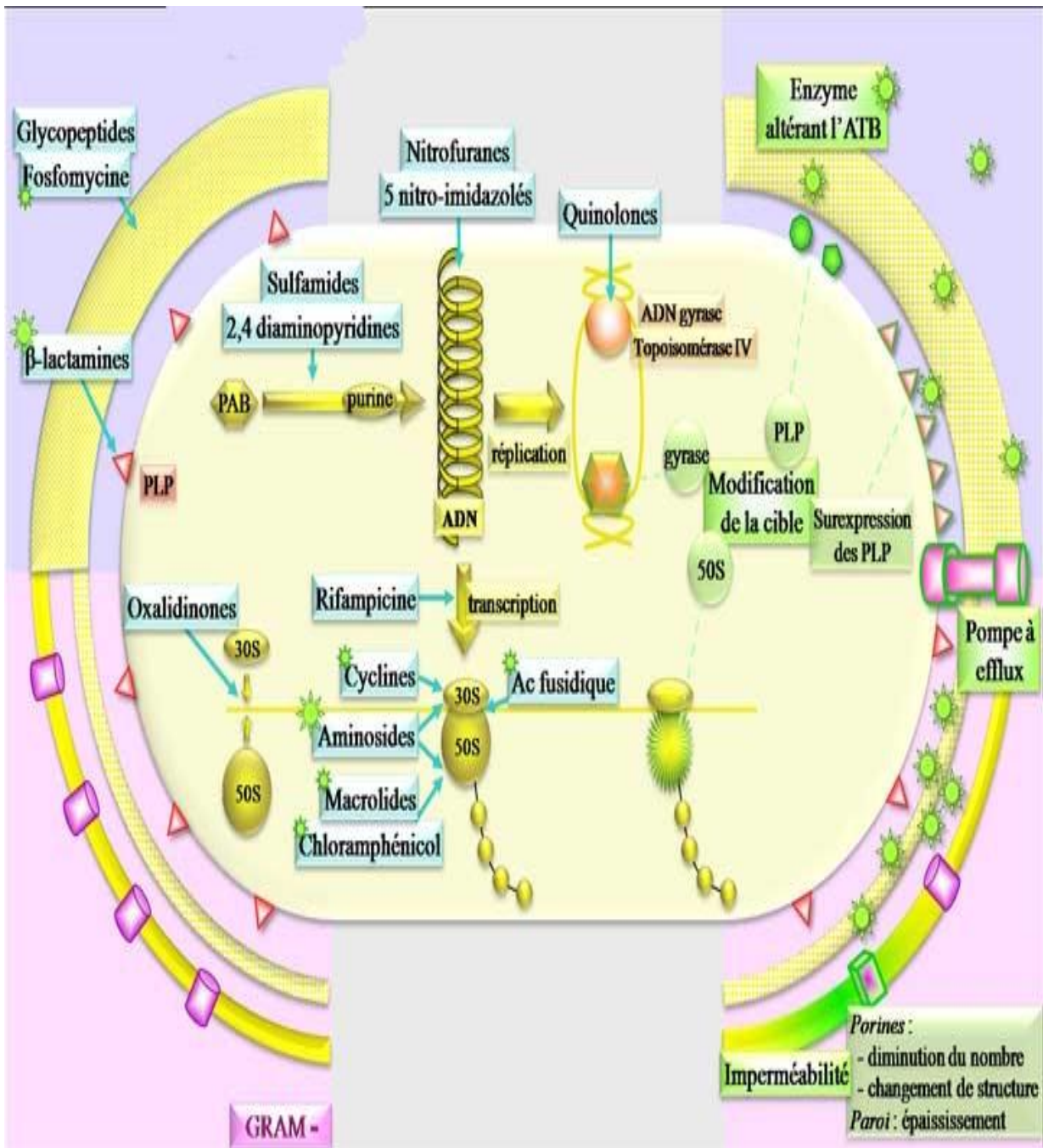
+Aux glycopeptides: Modification de la cible.

+Quinolones: Altérations de la cible des quinolones et une diminution de l'accumulation due à l'imperméabilité de la membrane et / ou une surexpression de systèmes de pompes à efflux.

## **1.6 Mécanismes des résistances acquises de P.a.**

Il peut avoir une accumulation des mécanismes de résistances (**Figure 4**), On connaît des résistances acquises, consécutives à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elles ne concernent que quelques souches d'une même espèce mais peuvent s'étendre : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace - région, ville, hôpital ou même service. Elles constituent un marqueur épidémiologique.

Figure 4: Antibiotiques, mécanismes d'action et de résistance [11]



### 1.6.1 Résistance acquise aux $\beta$ -lactamines

#### *a- Résistance enzymatique :*

- Acquisition de pénicillinases plasmidiques [12] :

Celle-ci confère une résistance aux uréidopénicillines (ticarcilline, pipéracilline) et à la cefsulodine mais la sensibilité à la ceftazidime, l'aztréonam et l'imipénème est conservée.

A noter qu'il existe un risque d'induction de céphalosporinase (réversible) avec les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases (acide clavulanique).

- Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC par mutation d'un gène de régulation : « céphalosporinase dérèprimée » [13].

Les souches, ainsi modifiées, deviennent résistantes à toutes les bétalactamines sauf les amidinopénicillines (Pivmecillinam) et les carbapénèmes. La mutation peut survenir inopinément au cours d'un traitement et entraîner des échecs thérapeutiques. Il existe différents niveaux de dérèpression de la céphalosporinase (la plupart des souches ne sont que partiellement dérèprimées), et le niveau de résistance est proportionnel à la quantité d'enzyme produite. Ce mécanisme ne doit pas être confondu avec l'induction d'une céphalosporinase par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases chez des souches sauvages, qui rendent alors l'association (inhibiteur de  $\beta$ -lactamases + céphalosporine) antagoniste.

- Acquisition d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) [14]:

Ce sont des enzymes plasmidiques, Elles hydrolysent toutes les bétalactamines jusqu'aux C3G, restaurée théoriquement par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, avec une sensibilité conservée à l'imipénème.

Elles sont très rarement rapportées chez P.a (contrairement à Klebsiella).

- Carbapénémases [15]

Ce sont des métalloprotéines chromosomiques ou plasmidiques conférant une résistance aux carboxypénicillines, aux céphalosporines et à l'aztréonam, ainsi qu'un bas niveau de résistance à l'imipénème. Les carbapénémases sont redoutables car elles induisent une



résistance de haut niveau à toutes les bêtalactamines. La sensibilité à la pipéracilline et à l'aztréonam est conservée.

En cas d'association de ce mécanisme à un mécanisme d'imperméabilité, on obtient un haut niveau de résistance à l'imipénème.

La détection des carbapénémases par les techniques bactériologiques de routine n'est pas aisée, ce qui augmente les difficultés de surveillance épidémiologique.

### **b- Résistance non enzymatique :**

- Acquisition par mutations de systèmes d'efflux actif [16] :

Les mutations aboutissent à la surproduction des pompes transmembranaires permettant d'expulser l'antibiotique hors de la bactérie, en utilisant l'énergie du gradient électrochimique de la membrane cytoplasmique.

Le niveau de résistance est moindre que chez les souches productrices de  $\beta$ -lactamases. Certaines souches ne sont résistantes qu'à la ticarcilline, cette résistance n'étant pas restaurée par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. La plupart des souches restent sensibles à la pipéracilline et à la ceftazidime.

Parmi les carbapénèmes, seul le méropénème peut être affecté par un mécanisme d'efflux.

- Mutation de la porine D2 (mutants oprD-) [17]:

La porine sert comme un canal d'entrée de l'imipénème. L'association d'une hydrolyse partielle par la céphalosporinase chromosomique et la mutation de la porine induisent une résistance sélective à l'imipénème. La sensibilité au méropénème est conservée.

### **1.6.2 Résistance acquise aux aminosides**

La résistance aux aminosides concerne par ordre de fréquence décroissante : la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine, et l'amikacine. La corésistance avec les  $\beta$ -lactamines et les fluoroquinolones est fréquente, surtout pour le sérotype O<sub>12</sub>. [18]

Il existe 2 mécanismes différents de résistance aux aminosides:

- \* Résistance enzymatique : acquisition d'enzymes plasmidiques inactivatrices des aminosides. Ce sont les aminoacétyltransférases (AAC), nucléotidyltransférases (ANT), phosphotransférases (APH) [19].
- \* Imperméabilité : diminution des mécanismes de transport actif de l'antibiotique dans la bactérie, responsable d'une résistance de bas niveau à tous les aminosides.

On peut en rapprocher la résistance adaptative aux aminosides consistant en une résistance réversible apparaissant 2 heures après une première exposition de la bactérie à un aminoside et disparaissant en l'absence de celui-ci, liée à une baisse de pénétration par baisse de la force proton motrice [20].

### **1.6.3 Résistance acquise aux fluoroquinolones [21]**

Elle est en progression actuellement, et peut survenir selon 3 mécanismes :

- \* Modification d'affinité de la cible : Des mutations des sous-unités A et B de l'ADN-gyrase ou de la sous-unité C de la topo-isomérase IV, sont responsable d'une augmentation des CMI, d'intensité variable selon les mutants.
- \* Troubles de la perméabilité : par modification des porines ou du LPS.
- \* Efflux actif : Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une résistance croisée de bas niveau aux fluoroquinolones avec la résistance aux  $\beta$ -lactamines par efflux. Ainsi de faibles concentrations de fluoroquinolones peuvent sélectionner des mutants résistants aux 2 familles d'antibiotiques.

Plusieurs mécanismes coexistent la plupart du temps (notamment l'association de la mutation de gyrase A et d'un efflux), pouvant être responsables d'une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones.

### **1.6.4. Résistance acquise à la fosfomycine [22]**

Elle est fréquente : 70 à 80% des souches. Les souches O:12 sont paradoxalement fréquemment sensibles à la fosfomycine, contrastant avec leur multi-résistance aux autres antibiotiques.

Les mécanismes de résistance

- \* Défaut de transport de l'antibiotique
- \* Enzymes inactivatrices Glutathion transférase, hydrolase ...

## **1.7. Facteurs de risque d'acquisition de résistance chez P.a.**

Les facteurs de risque de résistance retrouvés dans la littérature sont :

### ***1.7.1. Un inoculum bactérien important [23]:***

Quelles que soient les classes d'antibiotiques, c'est en début de traitement, lorsque l'inoculum bactérien est le plus important, que la probabilité de sélection de résistances est la plus forte. La présence prolongée de concentrations sub-inhibitrices de l'antibiotique au site de l'infection et la plasticité génétique de P.a, sont les principaux facteurs qui expliquent l'émergence rapide de résistance en cours de traitement.

### ***1.7.2. Une exposition antérieure à des antibiotiques naturellement actifs sur P.a:***

Le lien spécifique entre le type d'antibiotique préalablement reçu et la classe d'antibiotique à laquelle la souche est résistante a été largement étudié. Ainsi les facteurs de risque retrouvés sont :

- Pour la résistance à la piperacilline : prescription antérieure d'une pénicilline ou d'une céphalosporine à large spectre.
- Pour la résistance à la ceftazidime: prescription antérieure de piperacilline ou d'une céphalosporine à large spectre, via la sélection par les  $\beta$ -lactamases de souches hyperproductrices de céphalosporinases; mais aussi prescription antérieure de fluoroquinolone, par résistances croisées entre les 2 classes grâce au mécanisme d'efflux actif.
- Pour la résistance à l'imipénème : la prescription préalable d'imipénème [24], via la sélection de souches déficitaires en porine D2 [25]
- Pour la résistance aux fluoroquinolones : prescription préalable d'une fluoroquinolone et de carbapénème [24].
- Pour une multi-résistance (souches MDR): la prescription préalable de fluoroquinolone (facteur le plus constamment retrouvé), mais aussi d'imipénème, de céphalosporine anti-P.a, ou d'aminosides [26].

### ***1.7.3. Un traitement par monothérapie anti-pyocyanique [27]:***

La justification d'employer une bithérapie dans les infections à P.a est, entre autres, de prévenir l'apparition de mutants résistants. Cependant cette notion reste controversée.

#### ***1.7.4. La présence d'un matériel étranger [28]:***

Notamment ventilation mécanique, cathéter veineux central, sonde urinaire, sonde de Foley.

#### ***1.7.5. Une procédure invasive récente [24]:***

Un examen invasif est un examen médical requérant une effraction de la peau plus importante qu'une simple ponction veineuse. Il peut être désagréable (pas obligatoirement) et nécessite parfois une anesthésie locale ou générale. Il peut nécessiter une hospitalisation et comporte un certain nombre d'effets secondaires, voire de risque d'accident.

#### ***1.7.6. Une hospitalisation [28][29]:***

Une hospitalisation en service de réanimation, de grands brûlés, ou d'hémo-oncologie, Ce risque peut être lié dans certains cas à une transmission croisée de souches multi-résistantes. Les malades porteurs de bactéries multirésistantes (BMR) ne sont pas isolés avant les 48 heures nécessaires à l'analyse bactériologique et le risque de dissémination d'une souche multirésistante persiste durant cette période. De plus, le dépistage systématique représente un coût non négligeable en charge de travail infirmier et en activité de laboratoire.

#### ***1.7.7. Certains sites infectieux [30]***

Par exemple les souches d'origine urinaire résistent dans plus de 50% des cas à la ciprofloxacine, et les souches respiratoires de patients atteints de mucoviscidose résistent dans plus de 70% des cas à l'amikacine, probablement en relation avec les traitements antibiotiques reçus pour des épisodes infectieux précédents.

D'autres facteurs de risque de résistance sont également retrouvés dans certaines études :

- Un âge avancé
- Une infection par le VIH
- une toxicomanie intraveineuse.

## **1.8. Epidémiologie de la résistance de P.a**

### ***1.8.1. Au Maroc [31]***

Une étude prospective réalisée au sein du laboratoire de bactériologie de l'hôpital des spécialités de Rabat (HSR) [hôpital de 358 lits et près de 3500 admissions par an] durant 11

mois. Les spécialités représentées sont la neurologie, la neurochirurgie, l'otorhinolaryngologie, l'ophtalmologie et la réanimation.

L'objectif de l'étude a été d'évaluer la prévalence de résistance à l'imipénème par production de métallo- $\beta$ -lactamases (M $\beta$ L) chez les souches de P.a et d'*Acinetobacter baumannii* (Ab) isolées au laboratoire de bactériologie de l'hôpital des spécialités de Rabat Maroc (HSR) dans différents prélèvements biologiques pendant une période d'une année.

Ont été incluses dans l'étude, toutes les souches non doublantes de P.a et d'Ab isolées à partir des différents prélèvements pathologiques à visée diagnostique effectués chez les patients hospitalisés dans divers services de l'HSR.

L'isolement des souches a été réalisé sur quatre milieux de culture à savoir la gélose au sang, gélose chocolat, gélose désoxycholate lactose (DCL) et milieu sélectif pour bacilles pyocyaniques. L'identification a mis en œuvre les techniques conventionnelles de bactériologie (coloration de Gram, oxydase) et les caractères biochimiques à l'aide de galeries API20NE (BioMérieux, France).

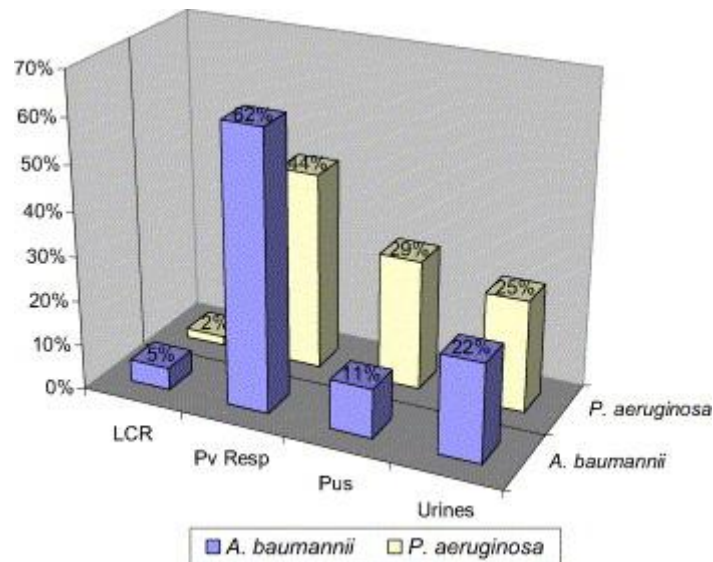
Concernant les antibiotiques, en plus de l'imipénème (IPM 10  $\mu$ g) qui a fait l'objet de l'étude, d'autres molécules sont étudiées parallèlement selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) telles : ticarcilline (TIC 75  $\mu$ g), pipéracilline (PIP 75  $\mu$ g), céftazidime (CAZ 30  $\mu$ g), gentamycine (GM 15  $\mu$ g), tobramycine (TM 10  $\mu$ g), amikacine (AK 30  $\mu$ g), colistine (CS 50  $\mu$ g), ciprofloxacine (CIP 5  $\mu$ g) et doxycycline (DO 30 UI).

La sensibilité des isolats vis-à-vis des antibiotiques a été déterminée par la méthode standard de diffusion en milieu gélosé de Müller-Hinton selon les recommandations du CA-SFM. Les souches ont été classées en catégorie sensible (S) ou résistante (R) en tenant compte de la lecture interprétative de l'antibiogramme (celles de sensibilité intermédiaire ont été classées dans la catégorie [R]).

Les résultats obtenus sont :

85 souches bactériennes (48 P.a et 37 Ab) ont été recueillies de prélèvements respiratoires (62 % des Ab et 44 % des P.a) essentiellement, de prélèvements urinaires (22 % des Ab et 25 % des P.a), de prélèvements de pus (11 % des Ab et 29 % des P.a) et de liquide céphalorachidien (5 % des Ab et 2 % des P.a) (Figure 5). Le service de réanimation a été à l'origine de 76 % des souches d'Ab et 52 % des souches de P.a suivi de loin par les services de Neurochirurgie (14 % ; 15 %), de Neurologie (8 % ; 17 %) et d'ORL (3 % ; 13 %).

Figure 5 Répartition des souches de Pseudomonas et Acinetobacter selon les prélèvements.



LCR : liquide céphalorachidien. Pv Resp : prélèvements respiratoires.

Dans cette série, la prévalence de ce mécanisme de résistance est de 38 % pour *Ab* et de 27 % pour *P.a*. Celle-ci varie selon les pays et le micro-organisme en question, elle a été respectivement de 33,3, 32 et 14,2 % en Turquie, en Amérique latine et en Corée pour *Ab* et de 56,8, 17,5 et 11,4 % pour *P.a* [32]. Ces résultats montrent que la fréquence de ces souches augmente de façon inquiétante partout dans le monde et leur émergence représente un sérieux risque épidémiologique pour au moins deux raisons, d'une part ces MBL confèrent non seulement la résistance à l'IPM mais à toutes les bêta-lactamines et aux autres classes

d'antibiotiques comme les aminosides, et d'autre part les gènes codant pour ces enzymes sont portés par des intégrons qui peuvent se transmettre horizontalement à d'autres souches.

Le pourcentage des souches productrices de MBL au sein des souches résistantes à l'IPM est illustré dans le Tableau 3 et la lecture interprétative des antibiogrammes a révélé que ces souches sont également résistantes aux autres antibiotiques testés à l'exception de la DO et la CS pour *Ab* et la CS pour *P.a*.

Tableau 3. Taux de résistance à l'IPM et pourcentage des souches productrices de métalloenzymes

Souches bactériennes	Taux de résistance à l'IPM	Production de métalloenzymes
<i>Ab</i> (37)	57 % (21/37)	38 % (8/21)
<i>P.a</i> (48)	23 % (11/48)	27 % (3/11)

### ***1.8.2. Etats-Unis [33] :***

Dans l'étude du NNIS réalisée entre 1998 et 2003, la médiane des taux de résistance à la pipéracilline était de 14,3% des souches isolées dans les services de soins intensifs et de 9,2% des souches isolées des autres services. Les médianes des taux de résistance à la ceftazidime étaient dans ces mêmes services respectivement de 10,8% et 7%, celles de l'imipénème de 13,2 % et 10%, et celles de la ciprofloxacine de 29,3% et 27,4%. On note surtout une progression importante de la résistance entre les périodes 1998-2002 et l'année 2003 : cette augmentation est de 20% pour la résistance à la ceftazidime, de 15% pour la résistance à l'imipénème, et de 9% pour la résistance à la ciprofloxacine.

### ***1.8.3. En Europe [34] :***

La résistance aux antibiotiques de *P.a* est élevée partout dans l'Europe, près des trois quarts des pays (figure 6,7,8,9).

Figure 6: Proportion des résistance aux à pipéracilline de P.a dans les pays de l'union européen en 2008, donnée: EARSS

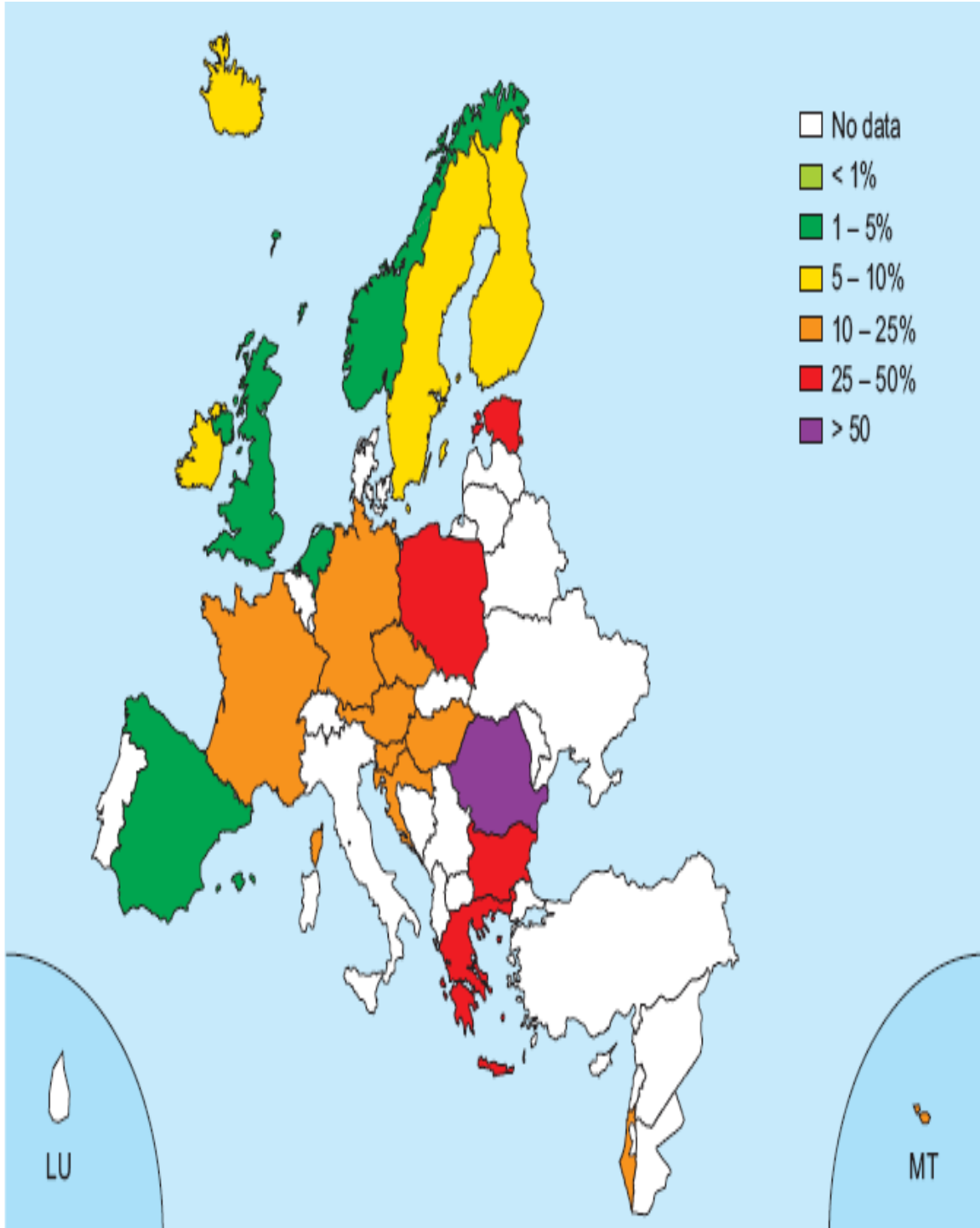




Figure 7: Proportion des résistance à céftazidime de P.a dans les pays de l'union européen en 2008, donnée: EARSS

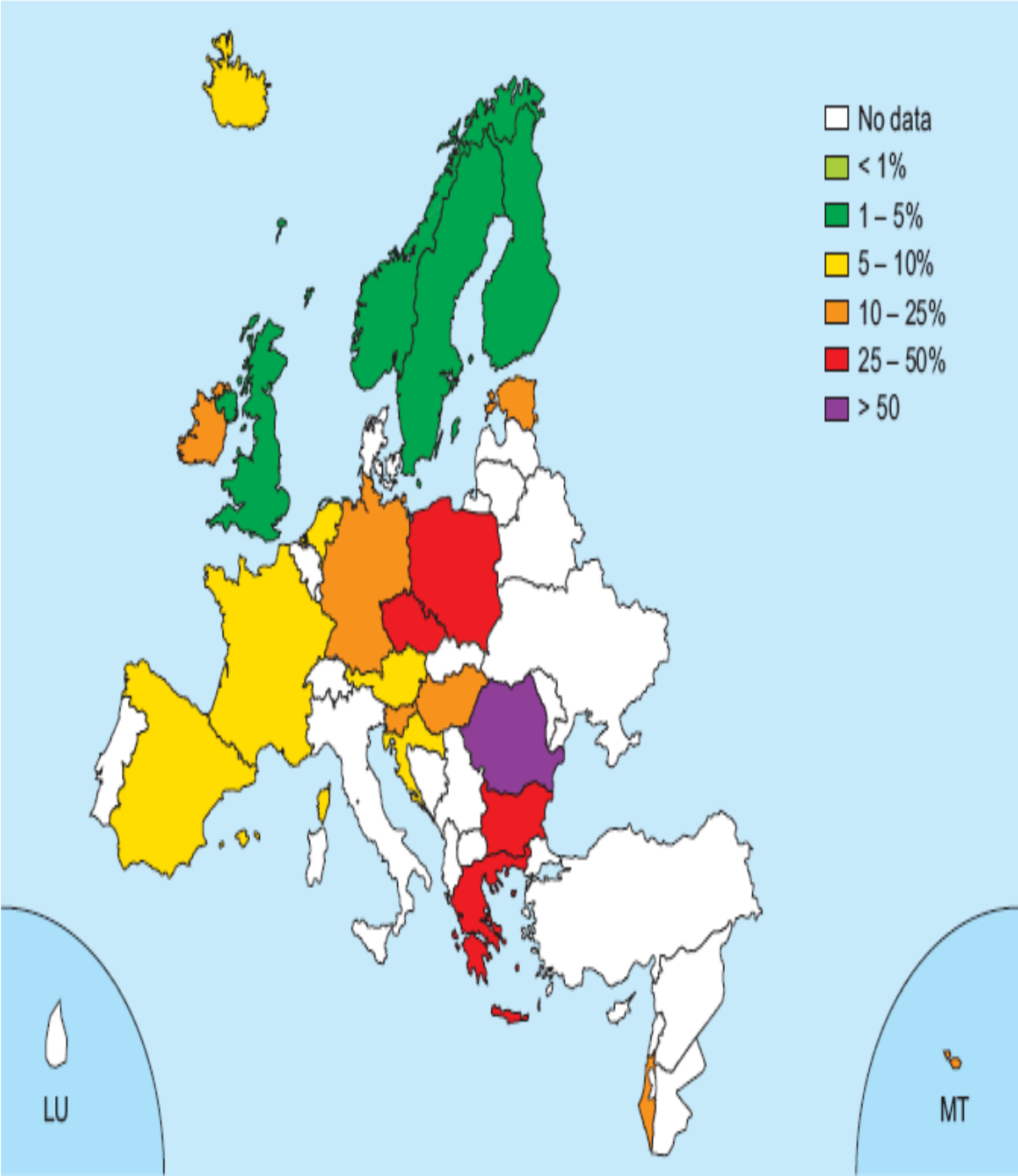


Figure 8: Proportion des résistance aux fluoroquinolones de P.a dans les pays de l'union européen en 2008, donnée: EARSS

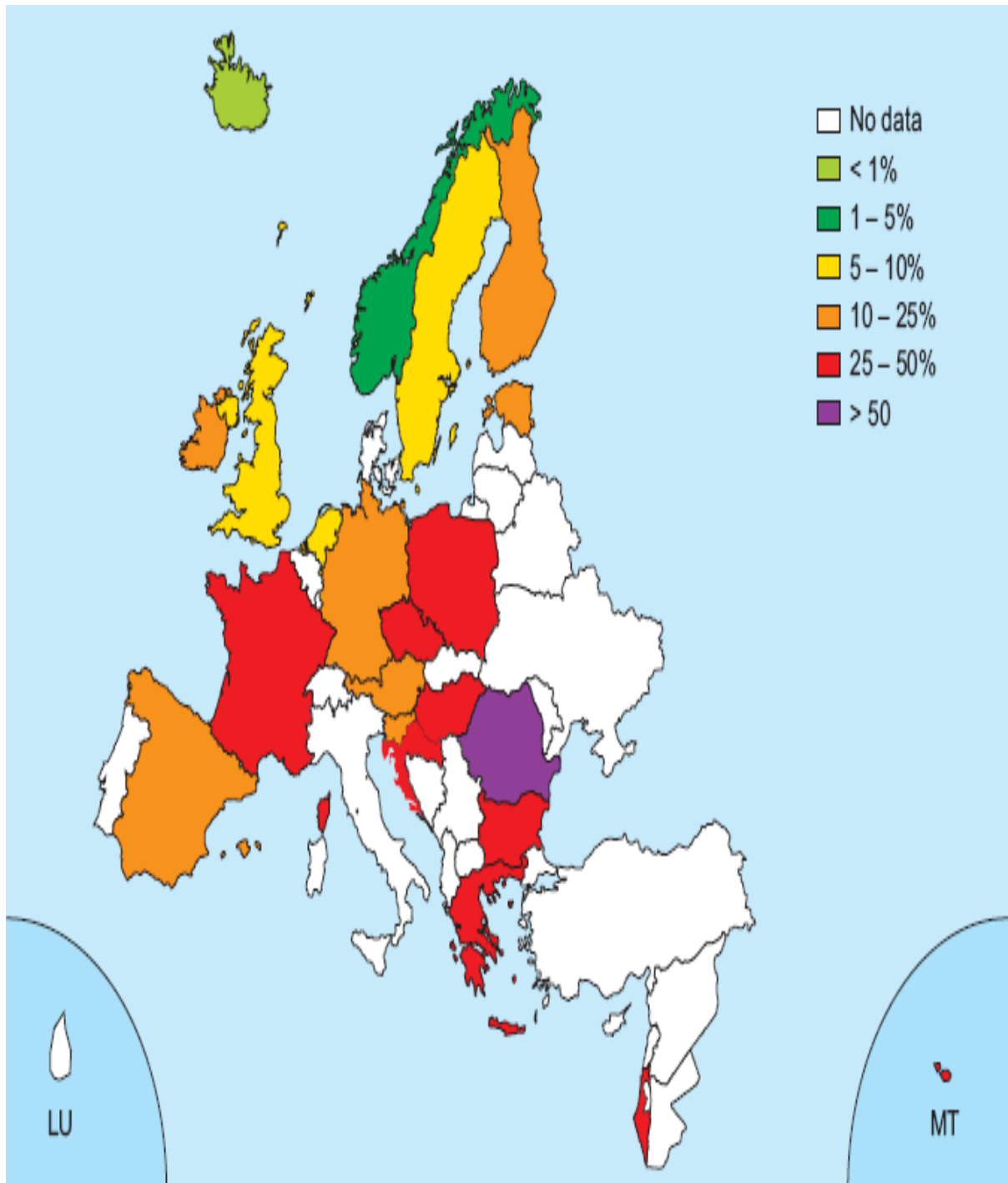
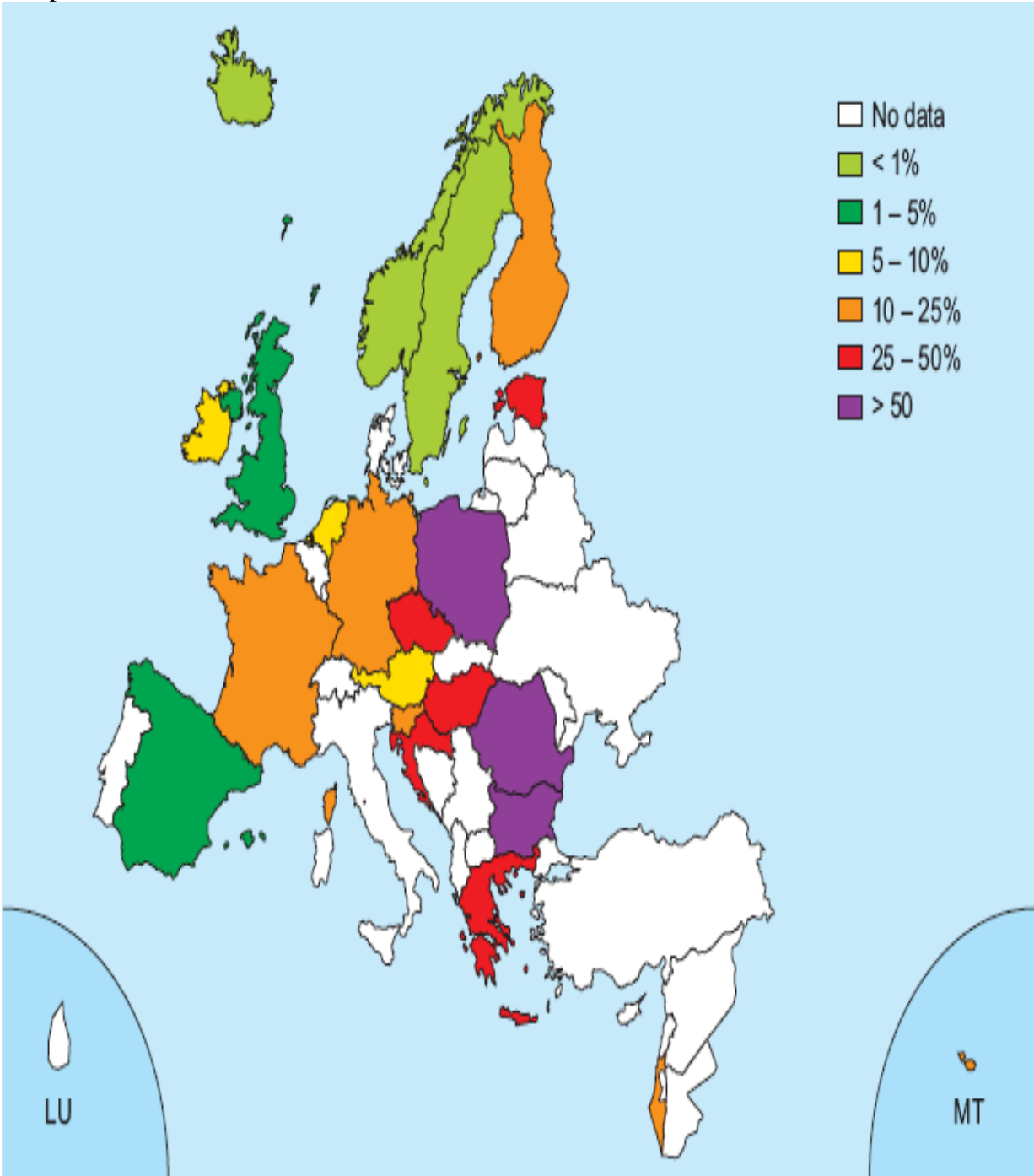


Figure 9: Proportion des résistance aux aminolycosides de P.a dans les pays de l'union européen en 2008, donnée: EARSS



### **1.9. Impact de la multirésistance sur la morbidité et la mortalité des patients infectés [35].**

Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que les BMR étaient plus ou moins virulentes que les bactéries sensibles de même espèce. Cependant, il a été récemment montré que, selon l'espèce, 2/3 à 3/4 des patients pour lesquels une BMR est isolée de prélèvements à visée diagnostique sont effectivement infectés par cette bactérie. Le risque d'infection par BMR augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives.

Les infections à BMR entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce.

Le retard à l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multirésistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave. La multirésistance peut rendre difficile le traitement de certaines infections qui nécessitent le recours à une antibiothérapie très prolongée, généralement par voie orale, ou à des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire. Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découle, rendent probable, à court terme, la survenue d'impasses thérapeutiques.

### **1.10 Pouvoir pathogène de P.a [36]**

La pathogénie de P.a est liée à la production de nombreux facteurs de virulence membranaires et extracellulaires. Les facteurs de virulence sont des molécules qui permettent à la bactérie de survivre et de se multiplier dans différents microenvironnements, en particulier chez l'hôte (tableau 4 ). Les facteurs de virulence de surface incluent le flagelle, le pilus, et le LPS. Les facteurs sécrétés comportent les produits extracellulaires (protéases, hemolysine, Exotoxine A,...), les protéines du système de sécrétion de type III, les molécules du " Quorum sensing " et l'alginate.

Tableau 4 Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* [37]

<b>Facteur</b>	<b>Activité</b>	<b>Cible</b>	<b>Régulation</b>	<b>Effet</b>
Exotoxine A	ADP-ribosylation	EF-2 Fer	Quorum sensing	Nécrose tissulaire
Elastase B	Protéolyse	Elastine, Ig	Quorum sensing	Nécrose tissulaire. Anti défenses infectieuses
Phospholipase	Hydrolyse	Surfactant		Anti-clairance
Rhamonolipides	Détersion	Surfactant	Quorum sensing	Anti-clairance
Flagelle	Mobilité		Chimiotactisme	Diffusion tissulaire
Exotoxine S	ADP-ribosylation			Contact cellulaire Antiphagocytose, Invasion tissulaire, Inflammation
Exotoxine U	Adénylate cyclase			Contact cellulaire Antiphagocytose Inflammation
Pyoverdine Pyochéline	Captage de fer		fer	invasion

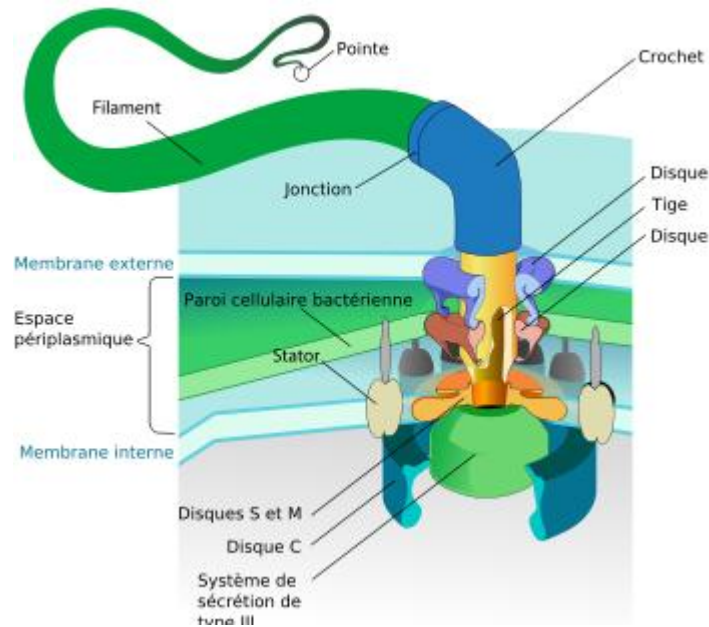
### 1.10.1 Facteurs de virulence membranaire :

Parmi les facteurs membranaires on cite le flagelle, le facteur d'adhésion (pili de type IV), le LPS, la porine OprF et l' exopolysaccharides.

#### *A- Flagelle [38]*

*P.a* produit un flagelle monotriche polaire indispensable à la mobilité bactérienne. La flagelline est la principale protéine constitutive du flagelle, elle joue un rôle important dans l'induction de la réponse proinflammatoire de l'hôte . Le flagelle s'agrandit par l'addition de sous-unités de flagelline à l'extrémité la plus éloignée du corps cellulaire. Ces sous-unités diffusent à travers le domaine creux du flagelle, atteignant ainsi son extrémité (Figure 10). Le flagelle joue un rôle au stade initial de l'infection pulmonaire, permettant l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales respiratoires.

Figure10 : Structure d'un flagelle bactérien [39]



### ***B- Pili polaires [40]***

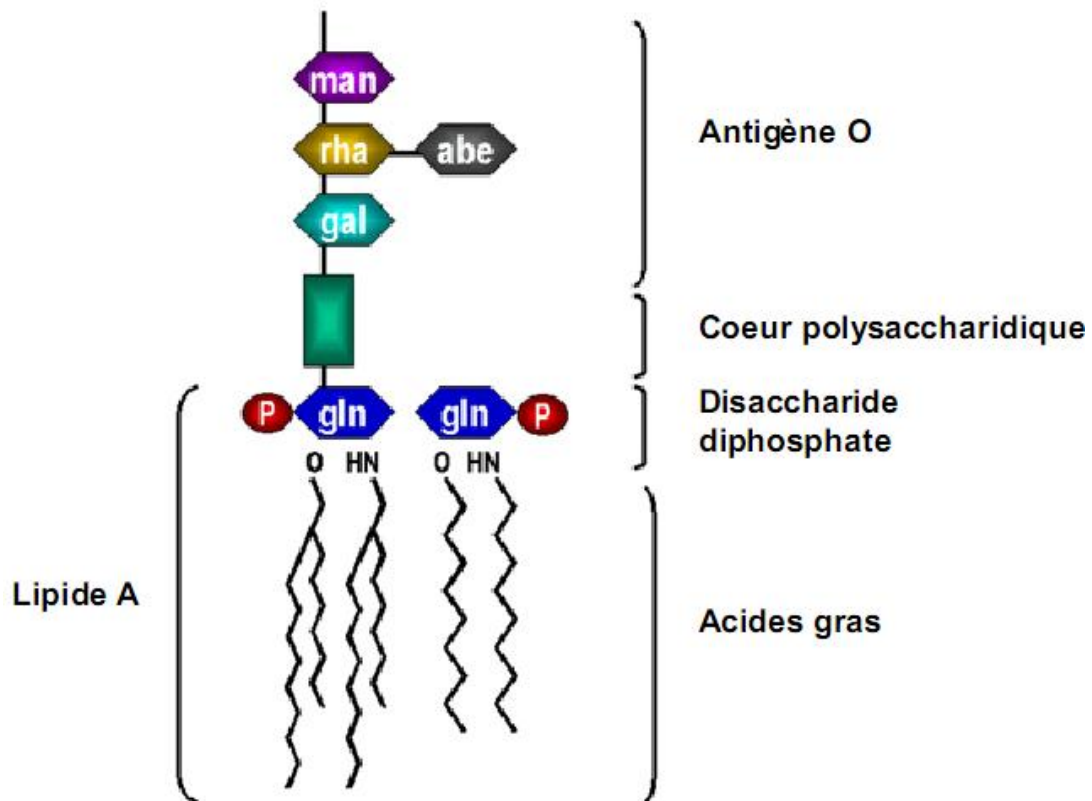
P.a exprime un nombre limité de pili polaires. Le pilus est une petite structure filamenteuse d'environ 6 nm de diamètre constituée d'empilements de monomères de la protéine appelée piline . Les pili de P.a sont parmi les rares pili procaryotes impliqués dans la motilité bactérienne. Les pili de type IV, par leurs propriétés rétractiles, permettent à P.a d'envahir les surfaces hydratées et de coloniser rapidement les voies respiratoires. Le pilus facilite aussi l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales en se liant au récepteur Asialo-GM1 et est indispensable à la virulence de P.a.

### ***C- LPS [41]***

Le LPS ( figure 11) est un composant essentiel de la paroi bactérienne de P.a. Il est constitué d'un lipide A, une région hydrophobe permettant l'ancrage de la structure dans la membrane externe, d'un cœur oligosaccharidique et de l'antigène-O, une partie polysaccharidique variable débordant de la membrane externe . Le lipide A possède des propriétés toxiques correspondant à l'endotoxine des bactéries Gram négatif et est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc

septique et conduire à la mort. La variabilité de l'antigène-O est responsable de la spécificité antigénique O au sein d'une même espèce bactérienne. Selon que l'antigène O est présent ou absent sur le cœur oligosaccharidique, on parle respectivement de phénotype lisse ou rugueux. Le phénotype lisse a été souvent décrit comme plus virulent par rapport à un mutant isogénique possédant un phénotype rugueux.

Figure 11: Structure du lipopolysaccharide [42]



### ***D- Exopolysaccharides [43]***

Exopolysaccharides sont des polymères à haut poids moléculaire qui sont constitués de résidus de sucre et sont sécrétés par P.a dans le milieu environnant. P.a synthétise un large spectre de polysaccharides multifonctionnel comprenant des polysaccharides intracellulaires, les polysaccharides structuraux et des polysaccharides extracellulaires ou exopolysaccharides. La principale fonction est la résistance à la phagocytose.

### **E- La protéine OprF**

La protéine OprF de la membrane externe de P.a est une porine majeure . Il s'agit d'une protéine bifonctionnelle possédant une activité porine à travers son canal à eau et jouant le rôle de protéine de structure importante au maintien de l'intégrité bactérienne. Cette protéine forme un nombre limité de larges canaux au niveau de la membrane externe de P.a. Le diamètre du canal OprF est de 2 nm et permet la diffusion de polysaccharides ayant un poids moléculaire compris entre 2000 et 3000 daltons [44]. OprF possède un rôle structural déterminant dans la morphologie bactérienne et dans la capacité des bactéries à croître dans un milieu à faible osmolarité . Il a été démontré également qu'OprF contribue à l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales pulmonaires et facilite ainsi l'interaction de P.a avec l'épithélium en favorisant la colonisation de l'épithélium respiratoire et l'initiation de l'infection pulmonaire [45].

### **1.10.2 Facteurs de virulence enzymatiques :**

#### **A- Exoenzymes à travers le système de sécrétion de type III [46]**

P.a utilise un système de sécrétion de type III qui est un déterminant majeur de la virulence et permet à la bactérie d'injecter ses toxines dans la cellule hôte. Les protéines secrétées via le système de sécrétion de type III (ainsi que via le système de sécrétion de type I) sont transloquées à travers les deux membranes de l'enveloppe cellulaire en une seule étape sans intermédiaire périplasmique. Ce système de sécrétion, provoquant des infections aiguës, nécessite le contact des pili bactériens à la cellule épithéliale pour être activé.

P.a secrète quatre exoenzymes à travers le système de sécrétion de type III :

- ✿ **ExoS**, une ADP-ribosyltransférase, nécessaire à la destruction des tissus au site de l'inflammation et à la dissémination bactérienne. ExoS pourrait aussi contribuer à l'inflammation pulmonaire en stimulant la prolifération lymphocytaire [47] .
- ✿ **ExoT**, une exotoxine qui semble interférer avec l'organisation des filaments d'actine, empêche l'exocytose, la progression du cycle cellulaire et la phagocytose [48].



- ✿ ExoU, une toxine nécrotique qui détruit les membranes cellulaires induisant la perméabilité des cellules épithéliales, des macrophages et des fibroblastes [49].
- ✿ ExoY, une adénylate cyclase induisant une accumulation d'AMP cyclique dans les cellules intoxiquées de l'hôte [50].

### B- Enzymes protéolytiques (Élastases, protéase IV et protéase alcaline)

P.a sécrète quatre types de protéases agissant en synergie pour dégrader les protéines et interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Ces exoprotéases sont les deux élastases, la protéase IV et la protéase alcaline; toutes ces enzymes ont des substrats protéiques différents.

La contraction et le relâchement du tissu pulmonaire repose sur les propriétés d'élasticité de l'élastine, le composant majeur du tissu pulmonaire. L'activité élastase de P.a est médiée par l'action combinée de deux enzymes protéolytiques, LasA et LasB contrôlé par le quorum sensing. Cette activité conduit à la destruction de tissu pulmonaire. L'élastase LasB est une métalloprotéase à zinc sécrétée par le système de sécrétion de type II, également capable de moduler la réponse immunitaire en inactivant les IgA et les IgG, des composants du complément, la fibrine et le collagène [51]. L'élastase LasA est une protéase à sérine agissant en synergie avec LasB pour dégrader l'élastine. LasA coupe l'élastine, et la rend ainsi plus accessible à l'action d'autres protéases comme LasB et la protéase alcaline et l'élastase du neutrophile [52].

La protéase IV (lysyl endopeptidase) est aussi une protéase à sérine codée par le gène prpL. Elle est impliquée dans la dégradation de nombreuses protéines comme le fibrinogène, la plasmine, le plasminogène, l'immunoglobuline, les composantes du complément et l'épithélium cornéen [53].

La protéase alcaline est une métalloprotéase codée par le gène aprA et contrôlée par le quorum sensing de P.a. Elle constitue la seule exoprotéase sécrétée par le système de sécrétion de type I. Elle dégrade efficacement les composantes du complément ainsi que les cytokines impliqués dans la réponse immune et inflammatoire comme l'INF-  $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  [54].

### C- Enzymes lipolytiques (Lipase, estérase et phospholipase C)

Le système lipolytique de *P.a* comprend trois enzymes; la lipase A, l'estérase A et la phospholipase C qui hydrolysent les esters de glycérols des acides gras à chaîne longue et à chaîne courte [55]. Ces activités enzymatiques permettent à la bactérie d'utiliser une panoplie de substrats lipidiques.

Par définition, les lipases sont les carboxylestérases catalysant la formation et le clivage des acylglycérols à chaîne longue. Le rôle de lipases microbiennes dans la pathogénie et dans la formation de biofilm a déjà été démontré [56]. La lipase A de *P.a* est sécrétée via le système de sécrétion de type II et hydrolyse les esters carboxyliques des acides gras à chaîne courte, insolubles comme trieoyle glycérol et p-nitrophénylpalmitate. La pré-lipase cytoplasmique contient une séquence signal typique permettant l'exportation via la machinerie. Dans le périplasme, la lipase adopte une conformation active assistée par la chaperone intermoléculaire spécifique Lif et par les catalyseurs accessoires non spécifiques incluant les protéines Dsb qui catalysent la formation des ponts disulfures. Une fois active, la lipase est transportée dans le milieu extracellulaire via la machinerie de sécrétion très complexe Xcp composée de 12 protéines différentes. La régulation de l'expression de la lipase de *P. a* est complexe et partiellement connu. Le régulateur global GacA active la transcription du régulateur de quorum sensing RhlR qui à son tour active la transcription du système de régulation à deux composantes LipQ/R et qui répond à des stimuli environnementaux inconnus [57].

L'estérase de *P.a* est attachée à la membrane externe; le domaine catalytique est exposé à la surface et hydrolyse de préférence les acyl thio- ou oxyesters à chaîne longue. L'estérase A de *P.a* est la première enzyme identifiée dans la membrane externe excrétée dans le milieu extracellulaire via la machinerie du système de sécrétion de type IV.

Les phospholipases sont des enzymes extracellulaires thermolabiles [58]. Trois phospholipases C ont été identifiées chez *P.a* avec une spécificité de substrat différente [59]. La première phospholipase C est non-hémolytique dénommée PlcN et hydrolyse la phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine. La deuxième phospholipase C est hémolytique et appelée PlcH [60]. Il s'agit d'une enzyme multifonctionnelle puisqu'elle hydrolyse la phosphatidylcholine et la sphingomyéline mais possède également une activité

sphingomyéline synthase [61]. Finalement, la troisième phospholipase C dénommée PlcB hydrolyse phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine. Les PlcN et PlcH agissent préférentiellement sur la phosphatidylcholine et permettent la colonisation bactérienne des poumons. La PlcB est impliquée dans la mobilité bactérienne de type twitching chez P.a suivant un gradient de dérivés de la phosphatidyléthanolamine et de la phosphatidylcholine [62].

Une activité synergique de la lipase A et la phospholipase C hémolytique PlcH de P.a mène à la dégradation complète du principal surfactant pulmonaire, le lipide dipalmitoylphosphatidylcholine [57].

#### D- La pyocyanine

La pyocyanine est un pigment bleu sécrété par la bactérie et impliqué dans de nombreux mécanismes de pathogénicité [63]. Elle réprime la réponse immunitaire de la cellule hôte, induit l'apoptose des neutrophiles [64] et induit la production d'IL-8 [65].

Son importance dans la virulence de P.a a été démontrée lors d'infections sur modèle animal [66]. Ses propriétés oxydoréductrices lui permettent d'oxyder la glutathione, d'inactiver la catalase des cellules épithéliales bronchiques et ainsi de participer aux lésions liées au stress oxydatif [67].

#### E- La pyoverdine

La pyoverdine est un sidérophore jouant également un rôle important dans la virulence de P.a [68], notamment par régulation de l'expression d'autres facteurs de virulence comme l'exotoxine [69].

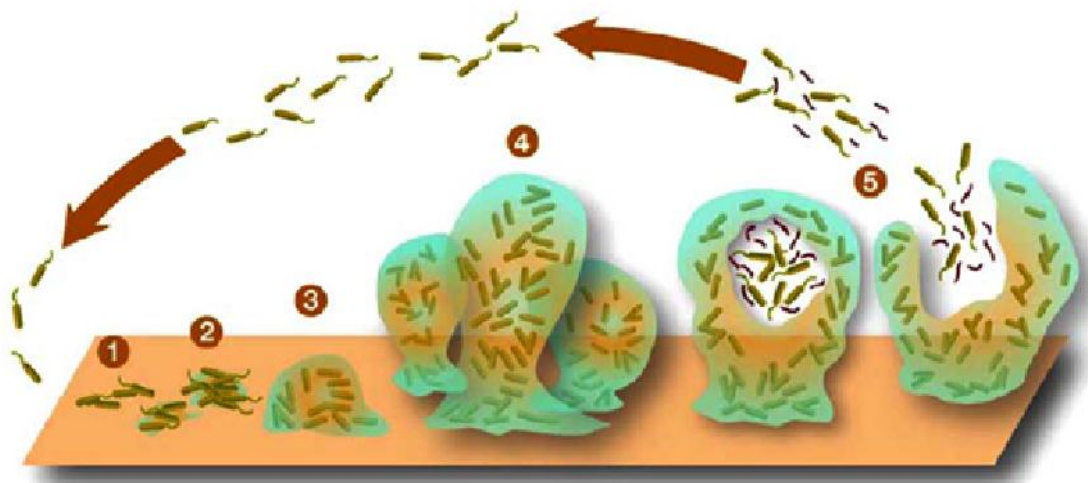
### **1.10.3 Le biofilm [70]**

Le biofilm se définit comme une population bactérienne adhérente à une surface et enrobée d'une matrice d'exopolysaccharide. L'étape initiale d'attachement fait intervenir des appendices générateurs de mouvement qui permettent d'approcher la surface à coloniser. Cette approche conduit à un attachement transitoire pendant lequel la bactérie va chercher à «

évaluer » la surface sur laquelle elle se trouve. Dans un deuxième temps, une association stable avec la surface ou avec d'autres micro-organismes déjà présents s'établit.

Ces rassemblements de bactéries conduisent à la formation de micro-colonies dont la différenciation mène à l'élaboration du biofilm (figure 12). La matrice d'exopolysaccharide, essentiellement l'alginate pour P.a, représente quelque 85 % du volume total. Cette matrice renforce la structure du biofilm tout en lui conservant une grande plasticité. Au sein du biofilm, les micro-colonies sont séparées par des canaux aqueux qui forment un réseau de circulation permettant, d'une part, d'acheminer l'oxygène et les nutriments dans les régions enfouies du biofilm, et, d'autre part, d'évacuer les déchets. Le matériel soluble peut diffuser à travers la matrice d'exopolysaccharide et être utilisé par les bactéries. Un gradient de nutriments et d'oxygène est observable depuis le sommet du biofilm jusqu'à sa base où l'on a un micro-environnement anaérobie. Cette observation conforte l'idée selon laquelle l'état métabolique d'une bactérie à l'intérieur d'un biofilm dépend de sa localisation au sein de la structure.

Figure 12: le cycle de vie du biofilm [71]



1: cellules individuelles peuplent la surface. 2: substance polymérique extracellulaire est produite et l'attachement devient irréversible. 3 & 4: l'architecture du biofilm se développe et mûrit. 5: cellules individuelles sont libérés des biofilms

Le biofilm est une structure en forme de champignons spécifiques de l'infection. Cette couche de biofilm protectrice, signe d'une installation durable des bactéries aux structures

contaminées, gêne la pénétration des antibiotiques et permet une résistance à la phagocytose et aux anticorps.

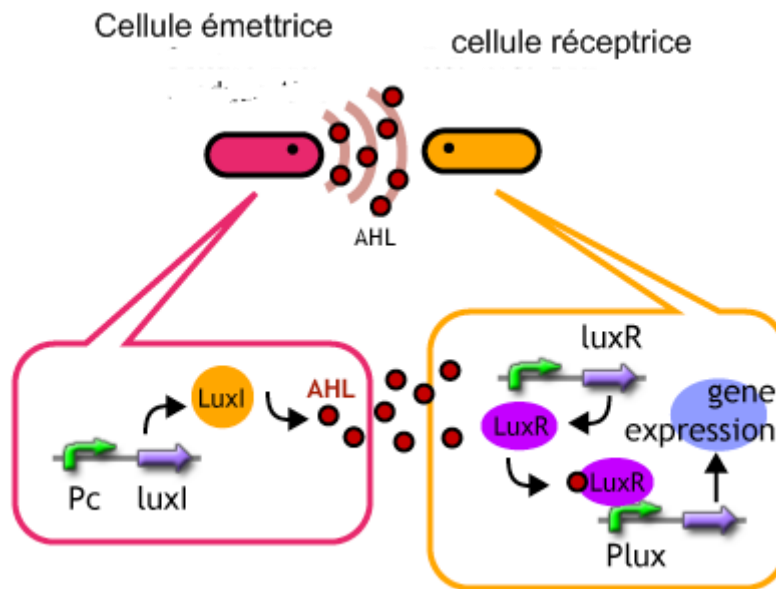
### **1.11 Régulation de l'expression des facteurs de virulence ou « Quorum sensing » [72] :**

*P.a* est une bactérie opportuniste responsable de diverses infections nosocomiales. L'expression des gènes de virulence au site de l'infection joue un rôle dans la physiopathologie de ces infections. La transcription de nombreux gènes de virulence de *P.a* est sous le contrôle d'un mécanisme de régulation dépendant de la densité bactérienne, appelé quorum-sensing (QS). Deux systèmes de QS, nommés *las* et *rhl*, ont été identifiés chez *P.a*.

Chaque système se définit par un couple composé d'une protéine régulatrice et d'une enzyme autoinductrice : *LasR/LasI* pour le système *las* et *RhlR/RhlI* pour *rhl*. L'enzyme autoinductrice contribue à la synthèse de petites molécules, les acylhomosérine lactone (AHL) qui diffusent facilement de bactéries à bactéries. Lorsque le taux d'AHL atteint un seuil critique, les AHL se lient à la protéine régulatrice. Le complexe ainsi formé active la transcription de plusieurs facteurs de virulence. Cette activation permet d'amplifier et de synchroniser la virulence à l'ensemble de la population bactérienne (figure 13). Les AHL possèdent une activité immunomodulatrice propre qui joue aussi un rôle dans la physiopathologie de l'infection. Le rôle du QS a été démontré expérimentalement sur différents modèles animaux d'infections à *P.a*. Chez l'Homme, l'expression du QS et la présence d'AHL ont été détectées dans des prélèvements respiratoires de patients atteints de mucoviscidose et infectés à *P.a*.

L'importance du QS au cours d'autres infections restent encore à démontrer. En conséquence, la connaissance des mécanismes moléculaires du QS offre l'opportunité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques dont l'objectif consistera à atténuer la virulence des souches au cours de l'infection.

Figure 13: mécanisme de régulation de la densité bactérienne QS [73]



## 1.12 Diagnostic biologique [1]

### A. Prélèvements

Les prélèvements effectués: Pus, urines, LCR, crachats, sérosités purulentes, sang, expectorations bronchiques.

### B. Culture

*P.a* se développe facilement sur milieux ordinaires en aérobiose stricte. La culture est possible à 41°C. Colonies ont une fluorescence sous lumière ultraviolette, odeur fruitée. Il est mobile grâce à un cil polaire. Pour les prélèvements plurimicrobiens ou surtout pour les isollements à partir des liquides en hygiène hospitalière ou pour le contrôle des eaux, il est bon d'utiliser le milieu sélectif au cétrimide.

Sur les milieux électifs pour entérobactéries, il forme des colonies "lactose -". Le milieu de Kligler en particulier apparaît rouge en surface (lactose -) et inchangé en profondeur (pas de culture en anaérobiose et pas de production d'H<sub>2</sub>S). En surface, la culture présente des reflets métalliques assez évocateurs.

Les colonies de *P.a* (figure 14) sont de trois types :

1) Les colonies 'la' (large) sont grandes, rugueuses avec un centre plus bombé (colonies en œufs sur le plat) et un bord irrégulier. Très souvent, les colonies 'la' présentent de petites

plages d'autolyse donnant un reflet irisé ou métallique caractéristique.

2) Les colonies sm (small) sont rondes, petites, convexes et lisses.

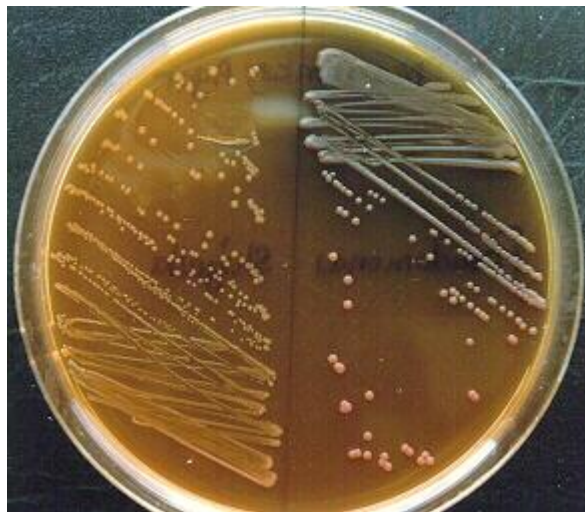
3) Les colonies muqueuses sont bombées, opaques visqueuses, filantes, ou parfois coulantes. Elles possèdent une pseudocapsule constituée d'alginate.

Les souches isolées de prélèvement cliniques donnent généralement des colonies 'la' alors que les souches isolées de l'environnement donnent le plus souvent des colonies sm. Dans les subcultures, les colonies 'la' donnent souvent des colonies sm alors que la variation inverse est beaucoup moins fréquente. Les colonies muqueuses, les plus rares, sont formées par des souches isolées de l'appareil respiratoire (patients atteints de mucoviscidose) ou du tractus urinaire.

La production de pigment (pyocyanine et pyoverdine) facilite grandement le diagnostic. La production de pyocyanine suffit même à identifier l'espèce mais rappelons que 5 à 10% de P.a sont non pigmentés et 1% produisent un pigment rouge ou noir.

Pour les souches atypiques, le diagnostic peut avoir recours à l'ensemencement d'une galerie API 20NE.

Figure 14: Aspect des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* [74]



### **C. Caractères biochimiques**

La production d'oxydase est un caractère d'orientation important. Au besoin, l'auxanogramme permet de différencier l'espèce dans le genre. Aérobiose stricte, mobilité, pigment vert, oxydase + et non fermentation de sucres sont des éléments d'identification importants.

P.a n'est pas capable de fermenter les sucres mais peut les attaquer (le glucose en particulier) par voie oxydative, entraînant une acidification du milieu. Les milieux MEVAG (Milieu pour l'étude de la Voie d'Attaque des Glucides) ou de Hugh et Leifson sont spécialement destinés à mettre cette propriété en évidence.

D'autres caractères sont utiles pour le diagnostic d'espèce : Indole (-), urée (-), TDA (-) (tryptophane-désaminase), H<sub>2</sub>S (-), gélatine (+), ONPG (-) (orthonitrophényl-galactose), Nitrate-réductase (+), LDC (-) (Lysine-décarboxylase), ODC (-) (Ornithine-décarboxylase), ADH (+) (Arginine-deshydrogénase).

P.a est capable d'utiliser de nombreux substrats carbonés comme seule source de carbone et d'énergie : glucose, acide lactique, acide acétique, arginine, mannitol, citrate, malonate ... La réalisation d'un test d'assimilation des substrats carbonés ou auxanogramme est utile pour reconnaître l'espèce et différencier les biotypes.

### **D. Sérotypage**

#### ✦ Méthodes phénotypiques :

Si les méthodes phénotypiques et les données de l'antibiogramme sont adaptées à l'identification et à l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques, elles ne sont pas assez discriminantes pour des études épidémiologiques [75]. En effet, les caractéristiques phénotypiques ne sont pas toujours exprimées ou peuvent varier avec le temps : acquisition de résistances ou apparition de souches non ou polyagglutinables avec P.a [76].

La méthode de sérotypage, particulièrement simple, fondée sur la reconnaissance de 17 antigènes lipopolysaccharidiques O différents, est une méthode de typage de première intention toujours valable pour P.a. La souche de référence PAO1, dont le génome a été entièrement séquencé [77], est une souche de sérotype O : 5. À partir de deux collections de souches, des chercheurs ont analysé la diversité génétique des régions codant la biosynthèse



de l'antigène O : ils ont montré que le G + C % des différents gènes codant les sérotypes O est compris entre 46 et 55 alors que le G + C % total de P.a est de 67. Cette constatation suggère une acquisition ancestrale de type horizontal du matériel génétique codant les sérotypes O. [78].

Les sérotypes majoritaires sont : O:3, O:6, O:1, O:11. Certains sérotypes sont plus fréquemment impliqués dans des épidémies hospitalières et s'avèrent plus résistants aux antibiotiques : O:11, O:12.

#### ✦ Méthodes génotypiques :

Ces dernières années, les outils de biologie moléculaire ont permis d'affiner l'épidémiologie descriptive comme la mise en évidence de la diffusion clonale de P.a de sérotype O : 12, ainsi que l'évolution de la résistance de P.a aux antibiotiques. Ils ont également permis de mieux investiguer les sources et réservoirs de ces bactéries ainsi que leurs modes de transmission chez les patients.

Les marqueurs moléculaires à privilégier doivent être hautement reproductibles et discriminants. De plus, ces méthodes doivent être de réalisation aisée et rapide.

Selon la *Society for Health Care Epidemiology of America* [79], l'électrophorèse en champ pulsé (ECP) constitue la méthode de référence pour le typage de P.a [80]. Cette technique est très discriminante, permettant notamment de détecter des variations de l'ordre de 20 % des fragments sur des isolats successifs de P.a collectés pendant deux ans chez des patients atteints de mucoviscidose [81]. D'autres méthodes de typage moléculaire ont été décrites comme les techniques d'amplification génique aléatoire (AP-PCR, RAPD) [82] et la ribotypie. Les techniques d'amplification géniques aléatoires, bien que moins discriminantes que l'ECP, sont des techniques plus rapides qui permettent un premier criblage des isolats. La ribotypie est une technique stable dans le temps, utilisable lors de phénomènes épidémiques et pouvant être automatisée mais son pouvoir discriminant est un peu moindre que l'ECP [83]. La sélection des isolats pour le typage et l'analyse des données (au mieux avec l'aide de systèmes informatiques) doivent être réalisées selon les recommandations internationales [84]. À elles seules, les techniques de biologie moléculaire, bien que performantes techniquement, sont insuffisantes pour permettre une analyse détaillée de l'épidémiologie de

ces bactéries hospitalières. En effet, l'interprétation finale des résultats doit absolument prendre en compte l'ensemble des données épidémiologiques, notamment la chronologie d'isolement et le mode de transmission suspecté.

#### *E. Sérodiagnostic [85]*

Il n'a guère d'intérêt dans les infections aiguës car l'isolement de la souche est facile mais peut être intéressant pour différencier une infection chronique d'une colonisation occasionnelle, en particulier pour les malades atteints de mucoviscidose. On cherche les anticorps par électrosynérèse, par technique ELISA ou par western-blot en présence d'une "soupe" antigénique, constituée d'un ultrasonat d'un mélange de cultures de plusieurs sérotypes.

#### *F. Réalisation d'antibiogramme [86]*

La réalisation d'antibiogramme par diffusion pour P.a ne requiert pas de précautions particulières et peut être aisément réalisée sur le milieu standard de Mueller-Hinton. On veillera simplement à ne pas utiliser un inoculum trop lourd, qui ne permet pas d'obtenir des colonies juste confluentes.

La standardisation de l'inoculum se fait à partir d'une culture en phase exponentielle de croissance ( $10^9$  bactéries/ml) diluée de façon à obtenir  $10^5$  bactéries/ml.

Les mécanismes de résistance de P.a pouvant associer une diminution de la perméabilité, diverses bêta-lactamases, en particulier la céphalosporinase, et, récemment découverte, une accélération du système d'efflux des bêta-lactamases se traduisant par leur excrétion excessive par la bactérie, expliquent les phénotypes de résistance très divers qui peuvent être observés et il est extrêmement difficile, sur la base des CMI publiées dans la littérature, d'établir une hiérarchie parmi les molécules anti-pyocyaniques existantes. De plus, le contexte épidémiologique, variable d'un hôpital à l'autre et même d'un service à l'autre, rend aléatoire toute prévision de sensibilité. Une revue récente de synthèse, faite le point de l'activité des différents antibiotiques actifs sur P.a.

La liste des antibiotiques à tester figure dans le **tableau 5**. P.a étant naturellement résistant à de nombreux antibiotiques, en particulier en raison de la production d'une bêta-lactamase chromosomique à bas niveau, toute sensibilité à une aminopénicilline, à

une C1G ou C2G doit évoquer une erreur d'identification. Il en va de même face à une sensibilité à la kanamycine, chloramphénicol, tétracycline, triméthoprime, rifampicine ou quinolone de première génération.

Tableau 5 : Antibiotiques à inclure dans un antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*.

Béta-lactamines	Aminosides	Fluoroquinolones	Autres ou alternatives
Ticarcilline (Ticarcilline + ac. Clavulanique) Pipéracilline (Pipéracilline + Tazobactam ) Aztréonam Latamoxef Céfépime Ceftazidime Imipénèrne	Tobramycine Amikacine Gentamicine Nétilmicine	Norfloxacin Pour les infections urinaires. Ciprofloxacine	Fosfornycine Cefsulodine Céfopérazone Colimycine

Tableau 6 Récapitulatif des phénotypes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux béta-lactamines.

Phénotype de résistance	TIC	PIP	CFP	CFS	CAZ	ATM	CPI	IPM
Pénicillinase	R	R	R	R	S	S	S	S
Céphalosporinase hyperproduite								
○ "modérée"	R	R	R	R	R	R	S	S
○ haut niveau	R	R	R	R	R	R	R	S
Imperméabilité	R	V	V	V	S	S	S	S
Porine D2	S	S	S	S	S	S	S	R

TIC = ticarcilline; PIP = pipéracilline; CFP = céfopérazone; CFS = cefsulodine; CAZ = ceftazidime; ATM = aztréonam  
IPM = imipénèrne; CPI = céfépime; R = résistant ; S = sensible ; V = sensibilité variable, incluant la possibilité d'une sensibilité diminuée.

Les phénotypes de résistance aux bêta-lactamines (**tableau 6**) sont les suivants :

**1. Phénotype sauvage** : Résistance à aminopénicilline, C1G, C2G. Sensibilité à carboxypénicilline, uréidopénicillines, ceftazidime, ceftriaxone, cefsulodine, céfopérazone, aztréonam, latamoxef, céfépime, imipénème.

**2. Phénotype "pénicillinase"** : Il est lié à la production de bêta-lactamase de type PSE, TEM ou OXA.

Résistance à carboxypénicillines, uréidopénicillines, céfopérazone, cefsulodine.

Sensibilité à ceftriaxone, latamoxef, aztréonam, ceftazidime, imipénème, céfépime.

### **3. Phénotypes céphalosporinase hyperproduite ( figure 15 )**

La production de cette enzyme est inductible ou résulte d'une dérèglement stable consécutive à une mutation. L'apparition récente de céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération beaucoup plus stables aux céphalosporinases: tel le céfépime, oblige à différencier deux phénotypes :

- "céphalosporinase hyperproduite" modérément : résistance à toutes les bêta-lactamines, sauf au céfépime et à l'imipénème ;
- "céphalosporinase hyperproduite" à très haut niveau : résistance à toutes les bêta-lactamines sauf à l'imipénème.

### **4. Phénotype "impermeabilité"**

Résistance aux carboxypénicillines, sensibilité variable aux autres bêta-lactamines (uréidopénicillines, cefsulodine, céfopérazone), ceftazidime, céfépime et aztréonam sont souvent actifs.

Sensibilité à l'imipénème.

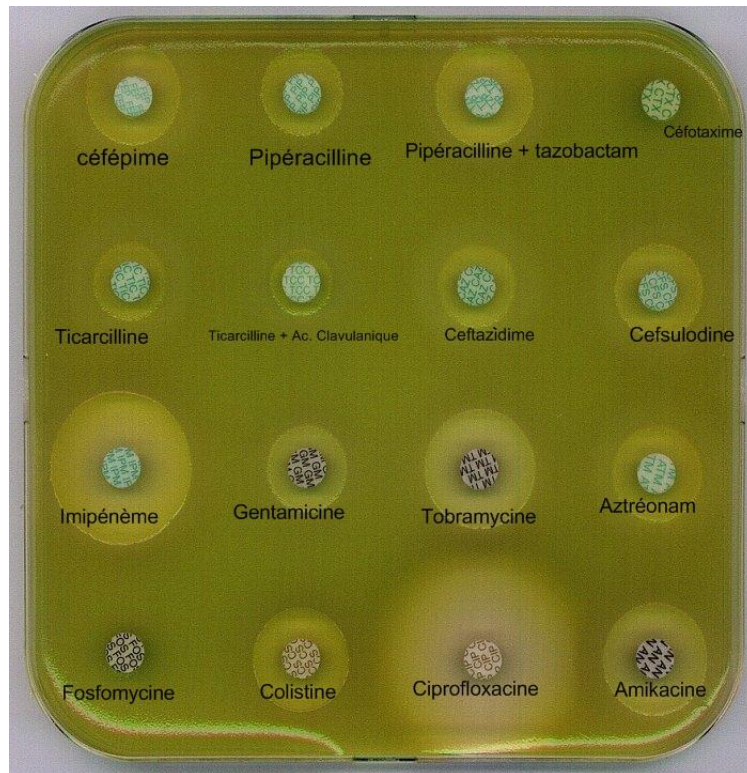
### **5. Phénotype "mutant de porine D2"**

Résistance isolée à l'imipénème.

En ce qui concerne les fluoroquinolones, il faut retenir que :

- les souches sensibles ou intermédiaires à la péfloxacin, la norfloxacin ou l'ofloxacin sont sensibles à la ciprofloxacine ;

Figure 15: Surexpression de la céphalosporinase chromosomique AmpC, suite à la mutation du répresseur ampD chez *Pseudomonas aeruginosa* [87]



- les souches résistantes à la péfloxacine, la norfloxacine ou l'ofloxacine demeurent sensibles à la ciprofloxacine si la CMI est  $< 1 \text{ mg/l}$  ou pour un diamètre d'inhibition  $> 22 \text{ mm}$ , bien que l'on assiste à une augmentation de résistance de P.a à cette fluoroquinolone qui pourrait évoluer vers un plus haut niveau ;
- leur association avec la fosfomycine peut constituer une alternative clans certaines situations. Les aminosides doivent être testés vis-à-vis de P.a, leur intérêt reste certain en association avec les béta-lactamines. La résistance qui a évolué ces dernières années est marquée par des modifications du transport membranaire associées à l'inactivation enzymatique en général codée par des plasmides.

### **1.13 Stratégies thérapeutiques dans les infections à P.a [88]**

Dans l'élaboration de la stratégie thérapeutique devant une infection à P.a, le prescripteur doit se poser 2 questions essentielles : une question qualitative, celle du choix de la molécule ; une question quantitative, celle de la posologie et du schéma d'administration, qui dépendent des objectifs pharmacodynamiques et pharmacocinétiques que l'on se donne. La situation envisagée est celle d'une infection sévère (suspicion de pneumonie nosocomiale chez un patient sous ventilation mécanique, en état de choc et sous corticothérapie au long cours) et du choix de son traitement probabiliste, avant l'obtention des données bactériologiques. Il s'agit d'une situation à très haut risque clinique, grevée d'une mortalité supérieure à 50 %. Il n'est pas besoin de souligner qu'un mauvais choix thérapeutique initial est lourd de conséquences pour le pronostic vital.

#### ***1.13.1 Spectre de molécules disponibles***

Les bêtalactamines actives sur le bacille pyocyanique sont les carboxypénicillines (TIC), les uréidopénicillines (PIP), associées souvent à un inhibiteur de bêtalactamase (acide clavulanique ou tazobactam) ; certaines céphalosporines (ceftazidime et avec quelques réserves, céfépime) ; l'imipénème ; les monobactames (aztréonam).

L'éventail des possibilités d'antibiothérapie probabiliste est donc large. Le partenaire de la bêtalactamine est de préférence un aminoside (tobramycine, aminoside de référence vis-à-vis du pyocyanique, éventuellement amikacine). En cas de contre indication, le choix peut se reporter sur une fluoroquinolone, la seule active étant la ciprofloxacine. Les autres molécules sont d'usage beaucoup plus restreint et ne sont utilisées en pratique que dans des situations très particulières, au sein d'associations de sauvetage en présence d'une souche multirésistante : polymyxine, fosfomycine, rifampicine.

Le problème se pose en termes différents selon que l'on se trouve en situation de traitement probabiliste ou d'infection documentée, après l'obtention des indispensables prélèvements bactériologiques.

### ***1.13.2. Stratégie probabiliste : éléments de réflexion***

Dans la définition de la stratégie probabiliste, il faut toujours avoir à l'esprit une donnée essentielle : l'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée diminue la mortalité d'origine infectieuse. Malgré les difficultés méthodologiques pour le démontrer, ce fait est aujourd'hui admis et appuyé par plusieurs publications concordantes. C'est particulièrement vrai pour les infections les plus graves (intrication, virulence bactérienne, susceptibilité génétique de l'hôte à l'infection).

Il faut tenir compte, à propos de P.a, de l'effet inoculum. La quantité de germes chez un patient grave atteint  $10^7$ ,  $10^8$  ufc/g de parenchyme pulmonaire voire davantage. Elle est donc bien supérieure à l'inoculum standardisé de  $10^5$  utilisé dans les boîtes de pétri du laboratoire. Ceci explique certaines discordances entre les résultats in vitro et in vivo. De la même façon, les concentrations sériques doivent atteindre au moins 4 fois les CMI théoriques si l'on veut être efficace in vivo.

Une autre caractéristique particulière du pyocyanique est l'effet de croissance lente. Lorsque la concentration de micro-organismes diminue, les bactéries se divisent plus lentement et s'entourent d'un biofilm qui les rend moins accessibles aux antibiotiques. Certains antibiotiques sont moins sensibles que d'autres à cet effet : imipénème, ciprofloxacine, aminosides. L'antibiotique utilisé doit être doté d'une vitesse de bactéricidie élevée, sous peine de majorer le risque d'émergence de mutants résistants. Ce risque est d'autant plus élevé que l'inoculum initial est important. Par exemple, avec les bêtalactamines seules, le pourcentage d'émergence de mutants résistants est de l'ordre de 20 %, ce qui est considérable. Il en résulte la nécessité de recourir d'emblée à une bithérapie à fort potentiel bactéricide.

### ***1.13.3. Composition de la bithérapie***

L'association idéale est celle d'une molécule concentration-dépendante, d'action rapide, à une autre temps-dépendante, d'action prolongée. Si les 2 antibiotiques ont des mécanismes de résistance différents et que le risque pour chacun d'eux est de  $10^{-7}$ , le risque d'émergence de mutants résistants avec l'association n'est plus que de  $10^{-14}$ .

C'est le cas par exemple pour l'association d'imipénème et de ciprofloxacine. De la même façon, l'adjonction d'un aminoside à une C3G divise par 3 le risque de sélection de mutants résistants. Tout se passe comme si la molécule concentration-dépendante, en assurant une bactéricidie rapide, restaurait l'activité de la bêtalactamine, temps-dépendante, en lui ouvrant la voie et en lui laissant le temps d'agir pleinement. Pour l'association avec la bêtalactamine, on a théoriquement le choix entre un aminoside et la ciprofloxacine. La préférence doit toutefois être donnée chaque fois que possible à l'aminoside. D'une part, le risque de résistance secondaire est plus faible. D'autre part, sachant que l'on se trouve en situation probabiliste, la ciprofloxacine est un mauvais choix, car la proportion de souches résistantes en réanimation est trop élevée, de l'ordre de 50 %, au lieu de moins de 40 % pour les aminosides. À moins que la situation locale des résistances bactériennes ne le justifie, il faut donc préférer l'aminoside.

#### ***1.13.3.1. Choix de l'aminoside***

La tobramycine est l'aminoside de référence vis-à-vis du pyocyanique, avec les CMI 50 et 90 les plus faibles de la famille. Cependant, lorsque la décision est probabiliste, il faut préférer l'amikacine. La probabilité de sensibilité de P.a est en effet la même que pour la tobramycine, d'environ 60%, mais le spectre est plus large, ce qui diminue le risque d'antibiothérapie initiale inadaptée.

#### ***1.13.3.2. Choix de la bêtalactamine***

Le choix probabiliste de la bêtalactamine doit tenir compte des facteurs de risque locaux de résistance et notamment de l'antibiothérapie préalable chez le patient (la durée des antécédents à prendre en compte restant mal définie), de la durée d'hospitalisation antérieure, de la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs. Concernant l'antibiothérapie antérieure, les données de la littérature sont parfois difficiles à interpréter, mais le risque de résistance paraît particulièrement important en cas de traitement antérieur par l'imipénème.

La probabilité de résistance des souches varie d'un service et d'un établissement à l'autre. Certaines circonstances particulières s'accompagnent d'un risque augmenté de résistance à



certaines bêta-lactamines. L'antibiothérapie récente en est l'élément essentiel. Les résultats sont cependant variables, voire contradictoires, selon les études.

Au total, en l'absence de facteur de risque particulier, on a le choix entre la ceftazidime, l'association pipéracilline tazobactam et l'imipénème. Il faut bien sûr tenir compte aussi de l'épidémiologie locale. En présence de facteurs de risque d'une souche hyperproductrice de pénicillinases céphalosporinase et notamment en cas d'exposition antérieure à une C3G ou une carboxy/uréidopénicilline, la préférence doit aller à l'imipénème en première intention.

#### ***1.13.4. Modalités d'administration***

La posologie et le mode d'administration des antibiotiques sont des éléments majeurs de l'efficacité. Or les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments sont profondément modifiées chez les patients de réanimation. Les infections graves s'accompagnent d'un ensemble de manifestations systémiques baptisé « syndrome inflammatoire de réponse systémique » (SIRS). Les dysfonctions viscérales sont multiples : digestives, rénales, hépatiques, respiratoires ; les risques d'interactions médicamenteuses, de modification de la fraction liée aux protéines, d'induction enzymatique sont nombreux. Le volume de distribution est augmenté dans des proportions parfois considérables, ce qui tend à diminuer la concentration maximale et à augmenter la demi-vie et par conséquent la concentration résiduelle.

Le principal écueil induit par cette variabilité est celui du sous-dosage, source d'échec thérapeutique.

##### **1.13.4.1. Modalités d'administration de l'aminoside**

Pour les aminosides, l'accord est à peu près unanime sur l'administration en une perfusion quotidienne courte de 30 min. Les arguments sont plus théoriques que cliniques, mais ils sont solides. La concentration maximale élevée est déterminante pour la bactéricidie des antibiotiques concentration dépendants, même vis-à-vis d'un pyocyanique en phase de croissance lente. L'objectif est d'obtenir un rapport  $C_{max}/CMI$  de l'ordre de 8 à 10, qui minimise aussi le risque d'émergence de mutants résistants. La dose initiale doit donc être

forte : 6 à 7mg/kg de masse corporelle pour la tobramycine (pour une C<sub>max</sub> de 20 à 25 mg l<sup>-1</sup>) et 20 à 30 mg /kg de masse corporelle pour l'amikacine (pour une C<sub>max</sub> de 40 à 60 mg l<sup>-1</sup>).

Il est impératif de vérifier par le dosage que ces valeurs ont bien été atteintes. L'effet post antibiotique, défini par le délai entre l'abaissement de la concentration sérique en dessous de la CMI et la recroissance bactérienne, est de 2 à 4 h in vitro, mais de 2 à 10 fois plus grand in vivo. Enfin, on a montré que la perfusion unique quotidienne était associée à une moindre toxicité rénale et auditive, par diminution des concentrations résiduelles.

#### **1.13.4.2. Modalités d'administration de la ciprofloxacine**

La ciprofloxacine se caractérise par une bactéricidie concentration-dépendante, mais un effet post antibiotique beaucoup moins marqué que pour les aminosides. Les objectifs pharmacologiques de réanimation sont d'obtenir un rapport aire sous la courbe/CMI d'au moins 250 et un rapport C<sub>max</sub>/CMI d'au moins 10. Pour la posologie maximale, c'est à dire de 400 mg toutes les 8 h par voie intraveineuse, il en résulte que la ciprofloxacine ne sera active que sur les P.a de CMI au plus égale à 0,25 mg l<sup>-1</sup>. Il est donc interdit d'utiliser la ciprofloxacine en monothérapie et déconseillé de la prescrire en situation probabiliste.

#### **1.13.4.3. Modalités d'administration de la bêtalactamine**

##### **1.13.4.3.1. Bêtalactamines temps-dépendantes : ceftazidime**

Les infections graves en réanimation rassemblent la plupart des difficultés thérapeutiques : inoculum élevé, CMI hautes, bactéries en croissance lente, présence de biofilms, variabilité pharmacocinétique individuelle importante...

L'objectif pharmacologique est donc plus ambitieux que dans une infection communautaire banale. Il faut obtenir des concentrations circulantes dépassant 4 à 8 fois la CMI pendant 100 % du temps. En cas de traitement discontinu, la concentration résiduelle devrait être >4 à 8 × CMI. En pratique, seules les perfusions continues permettent de remplir ces critères.

La ceftazidime doit donc être administrée en perfusion continue. La dose de charge de 2 g est indispensable pour accélérer l'état d'équilibre et alimenter rapidement le compartiment

tissulaire. La posologie standard de la perfusion continue est de  $4\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ , équivalente à 2 g toutes les 8 h dans le schéma discontinu. Elle permet d'obtenir des concentrations d'équilibre de 25 à  $30\text{ mg l}^{-1}$ , adaptées à des CMI de  $2\text{ mg l}^{-1}$ , voire au maximum  $4\text{ mg l}^{-1}$ . Si la CMI atteint  $8\text{ mg/l}$ , il faut prescrire la ceftazidime à la dose maximale tolérée de  $6\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$  (ou de  $85\text{ mg kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ ), ce qui donne lieu à des concentrations d'équilibre de  $40\text{ mg l}^{-1}$ , à peine suffisantes. Il arrive que l'on aille encore au-delà, mais dans des situations extrêmes. Il est hautement souhaitable alors de disposer de dosages sériques et des effets secondaires inhabituels peuvent survenir.

Il est important, pour éviter tout risque d'interférence dans les tubulures, d'administrer la ceftazidime continue sur une voie propre, sans autre médicament.

#### 1.13.4.3.2. Imipénème

La bactéricidie de l'imipénème est à la fois temps et concentration-dépendante, avec un effet post antibiotique ne dépassant pas 2h et un faible effet de l'inoculum. Le schéma de référence est donc de 1 g toutes les 8 h, à adapter en cas d'insuffisance rénale.

#### 1.13.4.3.3. Pipéracilline-tazobactam

Les caractéristiques à prendre en compte sont une bactéricidie temps-dépendante, un effet inoculum significatif, l'absence d'effet post antibiotique. Les injections ne doivent pas être espacées de plus de 6 h. En pratique, le schéma de référence est de 4 g toutes les 6 h. Les dosages sanguins ne sont pas disponibles à ce jour en pratique courante.

#### 1.13.4.3.4. Céfépime

Les caractéristiques sont un peu les mêmes que pour l'imipénème : bactéricidie temps- et concentration-dépendante, effet post antibiotique significatif, absence d'effet inoculum. La posologie recommandée en réanimation est donc de 2 g toutes les 8 h.

### ***1.13.5. Modification de l'antibiothérapie après documentation bactériologique***

Entre le troisième et le cinquième jour, il faut reconsidérer l'antibiothérapie à la lumière des données de l'antibiogramme. Le principe qui doit guider la prescription est celui de la désescalade thérapeutique en vue du traitement efficace le plus « simple » possible. Il est bien sûr impossible d'envisager toutes les situations possibles, mais des recommandations générales peuvent être faites.

- Dans le cas d'une souche sauvage ou n'ayant qu'une perte de la porine D2, le meilleur choix est la pipéracilline, car elle donne les CMI les plus basses. L'amikacine doit être remplacée par la tobramycine (ou éventuellement la ciprofloxacine).
- Si la souche sécrète une pénicillinase de type PSE (carbénicillinase), il faut utiliser un inhibiteur : ticarcilline-acide clavulanique ou piperacilline-tazobactam, avec les mêmes partenaires que ci-dessus.
- En cas de résistance aux inhibiteurs, liée à la production d'une oxacillinase, il faut utiliser (en association comme ci-dessus) la ceftazidime ou même l'aztréonam, dont la spécificité sur les bactéries à Gram négatif offre l'avantage de diminuer la pression de sélection sur les cocci à Gram positif.
- Si la souche hyperproduit d'une céphalosporinase, l'imipénème s'impose, associé de préférence à la tobramycine.

### ***1.13.6. Problèmes particuliers posés par les souches multirésistantes***

Les difficultés sont ici majeures et il n'existe pas de consensus. Si les CMI sont compatibles, on peut envisager la ceftazidime à très forte dose en perfusion continue, associée à l'amikacine à fortes doses, mais aussi des antibiotiques de sauvetage comme la fosfomycine (si elle est active) ou la rifampicine. Certaines équipes utilisent des associations de plusieurs bêtalactamines.

#### **1.13.6.1. Aérosols d'antibiotiques**

Les antibiotiques en aérosol, comme la colimycine, sont utilisés de longue date et peuvent représenter une solution de sauvetage, bien que les données cliniques soient éparses et pas toujours convaincantes [89]. Des progrès pourraient venir de nouveaux appareils d'aérosolisation à base d'ultrasons, produisant des particules plus petites, pénétrant mieux

dans les petites voies aériennes et les alvéoles pulmonaires. Des travaux expérimentaux chez l'animal ont été publiés récemment avec l'amikacine et les données sont encourageantes [90].

#### 1.13.6.2. Colimycine parentérale

Un regain d'intérêt pour la colimycine par voie intraveineuse a été suscité par le travail d'une équipe sud-américaine publié en 1999 [91].

#### ***1.13.7. Durée du traitement***

La durée de la bithérapie antibiotique doit être suffisante pour réduire l'inoculum bactérien en dessous du seuil de  $10^5$  ufc/ml à partir duquel le risque de sélection de mutants résistants est écarté et la bêtalactamine est devenue pleinement active. Cet objectif semble pouvoir être atteint après 3 à 5 j, mais il n'existe pas de consensus général, étant donné la difficulté à mesurer l'inoculum. Après ce délai, la bêtalactamine peut être poursuivie seule. Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement [92]

### **III-2 Réservoir et transmission**

P.a existe à l'état saprophyte dans le sol, dans l'eau et dans la matière en décomposition; animaux et humains infectés; solutions infectées - solutions IV, savons, gouttes ophtalmiques, humidificateurs; l'organisme prolifère dans les milieux humide. Au sein du milieu hospitalier, les services de soins intensifs sont des unités à potentiel endémique élevé pour cette bactérie qui est à l'origine d'environ 18 % des infections nosocomiales contre seulement 6 % dans les services de médecine et de chirurgie [93].

Son réservoir naturel et permanent consiste en des réservoirs hydriques environnementaux dans lesquels cette espèce et les espèces apparentées vivent en société polymicrobienne indépendante de l'homme [94].

Dans un établissement de soin, une étude prospective sur l'épidémiologie de P.a a permis d'en décrire les réservoirs possibles : points d'eau, mains du personnel soignant et patients. Les prélèvements d'eau réalisés montrent que les robinets de réanimation sont fréquemment contaminés par P.a, ce qui est confirmé par plusieurs auteurs. En amont et en aval de la

canalisation principale d'un service hospitalier, aucune contamination n'a été observée. Les points d'eau sont plus souvent contaminés à l'intérieur du service principalement ceux pour lesquels aucun protocole de désinfection n'est mis en place. Le point d'eau de lavage des mains des sanitaires à l'entrée du service est régulièrement contaminé par des souches différentes tout au long de l'étude. À partir de ce point d'eau utilisé par de nombreuses personnes, on observe une contamination progressive des points d'eau contigus. Cela pourrait être le témoin d'une rétrocontamination qui se propage à l'intérieur d'un biofilm dans la canalisation puisque aucune désinfection n'est réalisée dans ce secteur. Les points d'eau dans le secteur de réanimation, plus exposés à une contamination à P.a du fait de la proximité des patients et des soignants, apparaissent moins souvent contaminés grâce à une javellisation régulière. Parmi ces points, deux apparaissent contaminés lorsque la désinfection n'est pas réalisée pendant plusieurs semaines [95].

La désinfection des points d'eau permet de réduire leur contamination mais son efficacité n'est que temporaire. Enfin, les mousseurs en étoile devront être détartrés et changés régulièrement [96] et les mousseurs à grille seront supprimés.

De plus, la contamination des mains du personnel soignant à partir de soins réalisés chez un patient infecté alors que les soignants avaient réalisé un lavage simple des mains entre le soin du patient et le prélèvement de mains. Ce lavage des mains n'est donc pas suffisant après un soin chez un patient infecté. L'hygiène des mains doit être renforcée notamment avec l'utilisation des produits hydroalcooliques pour réduire la transmission croisée le plus souvent manuportée par le personnel soignant de patient à patient. Même si la contamination croisée entre l'environnement et les patients par l'intermédiaire des mains du personnel a été démontrée, il est difficile de connaître le sens de la chaîne de transmission. Elle peut s'effectuer à partir des mains des soignants et de l'environnement contaminés ou à partir des patients infectés ou colonisés [97].

### **III-3 Réceptivité [98]:**

Pour un micro-organisme, le pouvoir invasif est l'aptitude à adhérer un organisme humain ou animal réceptif, c'est aussi le pouvoir de multiplication du germe dans cet organisme.

L'aptitude du germe à envahir et à échanger un moyen de défense de cet hôte et à produire des troubles ou des lésions.

L'espèce est un facteur capital de réceptivité. Un organisme réceptif peut ne pas être sensible, c'est-à-dire ne présenter aucun symptôme à la suite du contact avec l'agent pathogène'. La réceptivité est nécessaire, mais pas suffisante pour l'expression de la sensibilité, elle est une notion qui intéresse tout particulièrement l'épidémiologiste car elle concerne les organismes capables de jouer le rôle de relais ou de source d'agent pathogène.

La réceptivité est exprimée relativement à une dose par rapport à un effet observé dans une population. Elle varie selon des facteurs intrinsèques (propres aux individus) ou extrinsèques (dépendant de leur environnement). Les mesures de prévention médicale (vaccination, chimio-prévention) en constituent une application, par élévation du seuil de réceptivité de la population. La réceptivité n'est pas une notion purement qualitative ; elle peut être traduite quantitativement par le nombre d'unités de l'agent pathogène nécessaires pour déclencher l'installation de l'infection. L'issue de la contamination d'un organisme dépend à la fois du degré d'infectivité de l'agent pathogène et du degré de réceptivité de l'organisme.

### Principales étapes du processus infectieux [99]:

#### A- Colonisation:

Pour initier l'infection, P.a nécessite généralement une rupture substantielle de la première ligne de défense. Une telle rupture peut résulter d'une violation ou de contournement des barrières normales cutanées ou muqueuses (par exemple, un traumatisme, chirurgie, brûlures graves, ou de dispositifs à demeure), la perturbation de l'équilibre de protection de la flore normale de la muqueuse par antibiotiques à large spectre, ou l'altération immunologique des mécanismes de défense (par exemple, neutropénie chimio-induite, fibrose kystique, le sida et le diabète sucré).

La première étape des infections à P.a est la colonisation de l'épithélium altéré. L'agent pathogène colonise l'oropharynx jusqu'à 6% et est récupéré à partir des fèces de 3% à 24% des personnes saines. En revanche, jusqu'à 50% des patients hospitalisés sont à haut risque de

colonisation par P.a. L'adhésion de P.a à l'épithélium est médiée par les pili de type 4 similaires à ceux de *Neisseria gonorrhoeae*. Plusieurs autres adhésines non médiées par les pili qui sont responsable de la liaison à la mucine ont été décrites, mais leur rôle dans le processus d'infection reste incertain.

Flagelles, qui sont principalement responsables de la motricité, peuvent également agir comme des adhésines aux cellules épithéliales.

## B- De la colonisation vers l'infection aiguë

P.a produit plusieurs produits extracellulaires qui, après la colonisation peut causer des dommages tissulaires étendus, l'invasion de la circulation sanguine, et la diffusion. Des études in vivo ont montré que les mutants produisent l'exotoxine A, élastase, ou protéase alcaline qui sont essentiels pour la virulence de P.a au maximum, cependant, la contribution relative d'un facteur donné peut varier selon le type d'infection. Beaucoup de ces facteurs sont contrôlés par des systèmes de régulation impliquant la cellule à cellule ou le Qorum sensing. Nous allons résumer les effets biologiques connus des facteurs les plus étudiés de virulence extracellulaire associée à une infection aiguë par P.a.

Exotoxine A est produite par la plupart des souches de P.a qui causent des infections cliniques. Comme la toxine diphtérique, l'exotoxine A de P.a catalyse l'ADP-ribosylation et inactive le facteur d'élongation, conduisant à une inhibition de la biosynthèse des protéines et la mort cellulaire. Exotoxine A est responsable de lésions tissulaires locales, l'invasion bactérienne, et (éventuellement) l'immunosuppression. Exotoxine A purifiée est hautement mortelle pour les souris qui soutient son rôle comme facteur de virulence majeur systémique de P.a.

Exoenzyme S est également une ADP-ribose- transférase, mais contrairement à l'exotoxine A, il contribue à la ribosylation préférentiellement des protéines G telles que Ras qui sont impliquées dans la transduction de signaux cellulaires de la hôte. Cette exo-production est responsable de la destruction directe des tissus dans l'infection des poumons et peut être important pour la diffusion des bactéries.

La phospholipase C et rhamnolipide, produites par P.a, peuvent agir en synergie pour



décomposer les lipides et la lécithine. Les deux peuvent contribuer à l'invasion des tissus par leurs effets cytotoxiques. Rhamnolipide, un biosurfactant rhamnose contenant glycolipide, a une structure de détergent et est censé pour solubiliser les phospholipides du surfactant pulmonaire, les rendant plus accessibles à un clivage par la phospholipase C. La perte de surfactant pulmonaire peut être responsable de l'atélectasie associée à une infection pulmonaire chronique et aiguë à P.a. Rhamnolipide inhibe également le transport mucociliaire et la fonction ciliaire de l'épithélium respiratoire humain.

Les protéases sont supposées jouer un rôle majeur lors de l'infection aiguë à P.a. P.a produit plusieurs protéases dont l'élastase qui est responsable de l'invasion de la bactérie dans les tissus et engendre des infections systémiques, cependant, son rôle dans les infections cornéennes peuvent être considérables.

La capacité de P.a à détruire les protéines d'élastine est un déterminant majeur de virulence lors de l'infection aiguë. L'élastine est une partie importante de tissu pulmonaire humain et est responsable de l'expansion et la contraction des poumons. Par ailleurs, l'élastine est une composante importante des vaisseaux sanguins qui en dépendent leur résilience. L'activité de l'élastase est responsable des hémorragies pulmonaires dues à des infections invasives à P.a. L'élastase LasB est une métalloprotéase de zinc qui agit sur un certain nombre de protéines, y compris l'élastine. L'élastase LasB est très efficace, avec une activité protéolytique environ 10 fois celle de la protéase alcaline et une activité vers la caséine environ quatre fois celle de la trypsine. L'élastase LasA est une sérine protéase qui agit en synergie avec l'élastase LasB pour dégrader l'élastine. Les deux élastases ont été trouvés dans les expectorations des patients atteints de mucoviscidose lors de l'exacerbation pulmonaire. Il a été postulé que durant cette phase, les anticorps présents des titres élevés pour neutraliser élastase LasB, ce dernier ne dégrade pas seulement l'élastine, mais aussi de fibrine et de collagène. Il peut inactiver les substances telles que les immunoglobulines humaines G et A, des voies respiratoires du lysozyme, des composants du complément, et des substances impliquées dans la protection des voies respiratoires contre les protéases telles que l'inhibiteur de A-1-protéinase et inhibiteur de la protéinase du mucus.

### **III-4 Facteurs favorisant l'infection à P.a [100] [101]:**

#### **4.1 Facteurs environnementaux**

Le développement de P.a ne nécessite pas de facteurs de croissance organiques spécifiques, puisque cette bactérie peut utiliser plus de trente composés organiques. Une preuve de ses besoins minimalistes est sa capacité de croissance dans l'eau déminéralisée. Sa température optimale de croissance est 37°C mais elle est capable de se développer à des températures allant jusqu'à 42°C. Sa tolérance à une large variété de conditions physiques contribue à son succès écologique en tant que pathogène opportuniste. P.a présente cependant une réelle prédilection pour les environnements propices aux moisissures, les sols humides et l'eau.

Or, les spas présentent un taux de matières en suspension relativement élevé (matières organiques notamment) et la température de l'eau qui y est le plus fréquemment rencontrée varie entre 35 et 37°C, ce qui correspond à la température optimale pour la croissance de P.a. Les établissements thermaux, au travers de leurs différentes activités, présentent donc des conditions favorables à la propagation de ce pathogène.

Les infections à P.a sont très favorisées par la mise en place de matériels invasifs comme les sondes vésicales pour les infections urinaires, les cathéters intravasculaires pour les bactériémies et les sondes d'intubation pour les pneumopathies nosocomiales chez les patients ventilés mécaniquement. Ces dispositifs altèrent les défenses naturelles de l'organisme et créent une brèche qui favorise la contamination de milieux normalement stériles. Ainsi, dans le cas des pneumopathies nosocomiales de réanimation, la mise en place d'une sonde d'intubation court-circuite les barrières anatomiques que sont le larynx et la glotte, annule le réflexe de toux et diminue l'efficacité du tapis mucociliaire. De plus, ces bactéries ont la capacité d'adhérer aux matériaux qu'elles enrobent par un biofilm protecteur. Ainsi, dans une étude portant sur 25 sondes d'intubation des voies aériennes, 96 % d'entre elles étaient partiellement colonisées et 84 % étaient revêtues d'un biofilm bactérien. Dans le cas des infections sur cathéter (intravasculaire, vésical), le retrait du matériel est très souvent nécessaire pour traiter efficacement l'infection.

Un autre facteur favorisant est la rupture des barrières naturelles. Ainsi, les patients gravement brûlés sont à haut risque d'infection à P.a du fait de l'exposition à l'hydrothérapie,

de l'utilisation massive d'antibiotiques et de la diminution des défenses locales (infections musculocutanées et cathétérismes).

Le risque de développer une infection avec ces bactéries est très dépendant du terrain immunitaire sous-jacent. Si P.a est doté de très nombreux facteurs de virulence, ce n'est pas le cas pour d'autres bactéries multirésistantes. Ainsi, le principal facteur prédisposant au développement d'une infection à P.a est la présence d'une immunodépression.

#### 4.2 Populations à risques

P.a étant un pathogène opportuniste, la gravité des infections engendrées est influencée par l'état immunitaire de l'hôte. Selon les infections causées par la bactérie, il existe des populations plus à risques comme précisés ci-après (tableau 7)

Tableau 7 : Maladies causées par P.a et populations à risques associées

Pathologies	Population à risques
Endocardites	Utilisateurs d'intraveineuses
Infections respiratoires	Personnes à affections respiratoires ou du système immunitaire, cancéreux
Septicémies	Immunodéprimés, diabétiques, sidéens, brûlés sévères
Infections du système nerveux central	Personnes ayant un trauma crânien, ayant subi un acte chirurgical invasif
Infections auditives	Fréquentation de piscine
Infections oculaires	Néonatal, opérations ophtalmologiques
Infections osseuses et des articulations	Utilisateurs d'intraveineuses, chirurgie du pied
Infections urinaires	Hospitalisation (cathéter, ...)
Infections gastro-intestinales	Immunodéprimés
Infections de la peau et des tissus	Brûlés, trauma, dermatites, humidité (oreilles des nageurs, peau des utilisateurs de bains bouillonnants et de jacuzzi), sidéen, neutropénies

### III-5 Aspects épidémiologiques

Chez l'homme, il est l'agent d'infections nosocomiales, notamment dans les services de soins intensifs, les unités de grands brûlés, les services de néonatalogie et chez les patients immunodéprimés. Au cours de la mucoviscidose, il colonise précocement les voies aériennes

et provoque une infection pulmonaire chronique émaillée d'exacerbations aiguës. P.a est doté d'un véritable arsenal de facteurs de virulence. Il est associé à une importante morbi-mortalité. Grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire, les études épidémiologiques ont permis de montrer que les infections dues à P.a sont endémo-épidémiques avec une part de transmission croisée non négligeable pouvant atteindre 50% des cas. Néanmoins l'acquisition de cette bactérie est majoritairement endogène, tant en réanimation qu'en milieu de soins. Les épidémies de souches de P.a multirésistantes dans les unités de soins intensifs sont souvent associées avec une grande fréquence de mortalité. Les nouveau-nés et particulièrement les prématurés sont potentiellement exposés à un risque élevé pour les infections à P.a dûes à un système immunitaire fragile [103].

Ni l'antibiogramme ni même le sérotype ne sont des marqueurs suffisamment précis pour retracer l'origine et le déroulement d'une épidémie. Le génotypage est devenu la méthode de référence, le plus souvent par électrophorèse en champ pulsé [104].

L'épidémie débute par une phase de colonisation, digestive ou respiratoire le plus souvent. Dans une étude menée en réanimation chez 297 patients colonisés, il a été identifié 353 souches avec 44 génotypes différents, ce qui montre la rareté des souches épidémiques [105]. La contamination était intestinale dans 42 cas, respiratoire dans 37 cas, présente dès l'admission dans 35 cas et acquise dans 44 cas. Dans une étude longitudinale portant sur tous les patients d'un service de soins intensifs, la même équipe s'est intéressée au lien entre colonisation et infection [106]. L'analyse des 10 premiers cas de pneumonie à P.a acquise sous ventilation mécanique (PAVM) survenus dans cette cohorte montre l'ubiquité de la colonisation : 91 prélèvements, respiratoires ou extraréspiratoires, étaient positifs, avec 7 génotypes différents, y compris chez un patient donné.

Ces bactéries saprophytes peuvent coloniser les patients au niveau du nez, de la gorge, du tube digestif et de la peau. Cette colonisation (présence de l'agent infectieux avec ou sans multiplication mais sans réponse inflammatoire de l'organisme) augmente significativement lors de traitement antibiotique et/ou avec la durée d'hospitalisation [107].

### **III-6 Répartition géographique de P.a [108]**

P.a est une bactérie omniprésente qui envahit un large éventail d'habitats écologiquement différents du monde entier. Il a été largement rapporté d'être isolés de différentes sources d'eau: eau de rivière, l'eau de mer et ouvert océan. En outre, P.a est assez fréquent chez les animaux et les excréments d'animaux et les matériaux du sol et de légumes. Outre ces habitats plutôt commun. P.a est capable de prospérer aussi dans des habitats extrêmes tels que le dodécylsulfate de sodium. Haute valeur écologique du moins pour certaines souches de cette bactérie ont également été signalées.

## **IV. Infections à P.a [99]**

### **A- Les infections respiratoires:**

P.a est rencontré lors d'infections respiratoires chroniques telles que la mucoviscidose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive et la dilation des bronches. L'inflammation du tractus respiratoire causée par une infection chronique à P.a est la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients mucoviscidosiques.

Les infections respiratoires causées par P.a se produisent presque exclusivement chez les individus avec un compromis des voies respiratoires inférieures ou un mécanisme de défense compromis systémique. Pneumonie primaire chez les patients avec une maladie pulmonaire chronique et d'insuffisance cardiaque congestive. Pneumonie bactériémique survient fréquemment chez les patients neutropéniques subissant une chimiothérapie. La colonisation des voies respiratoires inférieures des patients atteints de fibrose kystique par des souches de P.a mucoïde est fréquente et difficile.

Les pneumopathies communautaires : elles surviennent suite à l'inhalation d'eau contaminée sous forme d'aérosol. Elles sont particulièrement fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose dès les premières années de vie, chez les patients bronchopates chroniques, porteurs de dilatation des bronches, ou séropositifs pour le VIH. [109]. Elles sont occasionnellement décrites chez des patients immuno-compétents et sans pathologie respiratoire préexistante, souvent fumeurs, et sont d'une grande gravité [110].

### **B- Bactériémie et septicémie.**

P.a cause bactériémie principalement chez les patients immunodéprimés. Conditions prédisposantes comprennent les hémopathies malignes, l'immunodéficience liée au SIDA, la neutropénie, diabète sucré, et des brûlures graves. La plupart des bactériémies à P.a sont acquises dans les hôpitaux et maisons de soins infirmiers. P.a représente environ 25 % de toutes les bactériémies nosocomiales à Gram négatif.

### **C- Infections du système nerveux central.**

P.a cause de méningite et abcès du cerveau. La bactérie envahit le système nerveux central d'une structure limitrophes tels que l'oreille interne ou des sinus paranasaux, ou est inoculée directement au moyen d'un traumatisme crânien, une intervention chirurgicale ou invasive des procédures de diagnostic, ou se propage à partir d'un site distant d'infection tels que les voies urinaires.

### **D- Infections de l'ORL**

Y compris l'otite externe. P.a est l'agent pathogène bactérien prédominant dans certains cas d'otites externes, y compris "l'oreille du nageur". La bactérie est rarement trouvé dans l'oreille normale, mais habite souvent le conduit auditif externe en liaison avec des blessures, la macération, l'inflammation, l'humidité.

### **E- Les infections ophtalmiques**

P.a peut causer des infections dévastatrices de l'œil humain. L'infection à P.a est l'une des causes les plus courantes de kératite bactérienne, et a été isolé comme l'agent étiologique de l'ophtalmie néonatale. P.a peut coloniser l'épithélium oculaire au moyen d'une fixation à des récepteurs fimbriaux. Si les défenses de l'environnement sont défailantes, la bactérie peut se multiplier rapidement et la production d'enzymes telles que l'élastase, la protéase alcaline et une exotoxine, et causer une infection rapidement destructrice qui peut entraîner la perte de l'œil entier.

### **F- Infections osseuses et articulaires**

Infections à P.a des os et des articulations est un résultat de l'inoculation directe de la bactérie ou la dissémination hémotogène des bactéries provenant d'autres sites d'infection primaire. Infections transmissibles par le sang sont le plus souvent observé chez les utilisateurs de drogues injectables et en liaison avec des voies urinaires ou des infections pelviennes. P.a a un tropisme particulier pour les articulations cartilagineuses du squelette axial. P.a cause ostéomyélite chronique contiguë, en général résultant de l'inoculation directe de l'os et est le pathogène le plus fréquemment impliquée dans les ostéochondrite après les blessures par perforation du pied.

### **G- Infections des voies urinaires**

Les infections urinaires causées par P.a sont généralement acquises à l'hôpital et liés à un cathétérisme des voies urinaires, de l'instrumentation ou de la chirurgie. P.a est la troisième cause des infections nosocomiales urinaires acquises, ce qui représentent environ 12 % de toutes les infections de ce type. La bactérie semble être parmi les plus adhérentes de pathogènes urinaires à l'épithélium de la vessie. En outre, P.a peut envahir la circulation sanguine au niveau du tractus urinaire, et c'est la source de près de 40 % des bactériémies.

### **H- infections gastro-intestinales.**

P.a peut provoquer la maladie dans n'importe quelle partie du tube digestif de l'oropharynx au rectum. Comme dans d'autres formes de la maladie de P.a, ceux impliquant le tractus gastro-intestinal surviennent principalement chez les sujets immunodéprimés. L'organisme a été mis en cause dans les infections périrectale, diarrhée infantile, la gastro-entérite typique, et d'entéocolite nécrosante. Le tube digestif est également un portail d'entrée important dans la septicémie et la bactériémie.

### **I- La peau et des tissus mous**

Y compris les infections de plaies, pyodermite et une dermatite. P.a peut provoquer une variété d'infections de la peau, à la fois localisées et diffuses. Les facteurs prédisposants sont communs, répartition du tégument qui peut entraîner des brûlures, des traumatismes ou des

dermatites, des conditions d'humidité élevée tels que ceux trouvés dans l'oreille de nageurs et les pieds d'athlètes, les randonneurs et dans la région périnéale et sous couches des nourrissons. Les personnes atteintes du sida sont facilement infectées. P.a a également été impliquée dans la folliculite et formes de l'acné vulgaire.

Il existe fréquemment des manifestations cutanées associées (vésicules et pustules, ecthyma gangréneux, cellulite nodulaire) dont les lésions sont riches en P.a.

## **V. Gestion d'une épidémie d'infections à P.a [111] [112]**

### **V.1 Difficulté de l'investigation**

L'investigation d'une épidémie hospitalière doit être conduite avec rigueur et méthode, sous peine de susciter de fausses interprétations et des décisions abusives et inopportunes. Les difficultés rencontrées peuvent être illustrées par un exemple réel d'une épidémie de P.a de sérotype O<sub>10</sub> en néonatalogie et en réanimation pédiatrique, 3 septicémies ont été observées, dont une mortelle. Une enquête a aussitôt été ouverte. Des prélèvements multiples ont été réalisés, notamment à tous les points d'eau. La présence de P.a dans le circuit d'eau a été considérée hâtivement comme la cause de l'épidémie. Des mesures draconiennes et très coûteuses ont été prises pour éradiquer cette souche. Or le sérotype de cette souche était différent de celui de la souche épidémique. La souche de P.a présente dans le circuit d'eau n'était pour rien dans les infections observées et n'avait pas même été responsable d'un seul cas de colonisation.

Un autre exemple plus ancien est celui d'une épidémie sévère d'infections à P.a de sérotype O<sub>16</sub> dans un service d'hématologie parisien. La souche épidémique qui était résistante à tous les antibiotiques disponibles a été isolée en l'espace de 5 ans chez 98 patients. Elle a été responsable de 22 bactériémies et de 10 cas de cellulite périnéale nécrosante sévère, ayant nécessité chez les survivants une dérivation intestinale. Dix-sept patients sont décédés du fait de l'infection.

Dans le cadre des enquêtes épidémiologiques, l'étude cas témoins a fait ressortir comme facteurs de risque la sévérité de la neutropénie, le nombre de jours de fièvre et le nombre



d'antibiotiques administrés avant le début de la bactériémie. L'enquête bactériologique dans les chambres des patients révèle la présence de P.a O<sub>16</sub> dans les siphons des lavabos. Les mesures de désinfection des siphons à l'eau de Javel ont eu pour seul résultat d'endommager définitivement les lavabos, sans enrayer l'épidémie...

Le fait majeur démontré des enquêtes est que la contamination se faisait non pas du lavabo au patient, mais en sens inverse. Plusieurs patients ont été hospitalisés de façon prolongée, avec des périodes de neutropénie, dans des chambres dont les lavabos étaient contaminés sans acquérir la souche.

La stratégie de contrôle de l'épidémie a dès lors été radicalement modifiée. Une liste des patients ayant eu au moins une fois un prélèvement positif a été établie, tenue à jour et transmise dans toutes les unités susceptibles de les accueillir. Ces patients étaient hospitalisés dans des chambres spécialement dédiées (dites « chambres vertes ») et immédiatement isolés de façon draconienne. L'épidémie a pu être enfin contrôlée une fois que tous les patients contaminés sont sortis définitivement du secteur hospitalier (soit parce que leur traitement était terminé, soit du fait de leur décès). L'un des enseignements majeurs de cette épidémie est la très longue persistance de la colonisation : pouvant durer de plusieurs mois et jusqu'à 3 ans.

## **V.2 Diagnostic positif**

Le diagnostic est d'abord clinique, évoqué devant la survenue d'un nombre anormalement élevé de cas dans une unité de lieu et de temps. Sur le plan bactériologique, la première étape consiste à comparer les sérotypes et les profils de sensibilité aux antibiotiques des souches isolées chez les patients.

L'enquête bactériologique sur les cas déjà observés ne doit pas faire négliger l'indispensable démarche épidémiologique descriptive, qui consiste à rechercher des cas qui auraient pu passer inaperçus, non seulement dans le service concerné mais dans les autres secteurs de l'établissement. Les cas incidents doivent être recensés avec précision sur le plan chronologique, de façon à construire la courbe épidémiologique, mais aussi sur les plans du

suivi de l'itinéraire des patients et du personnel soignant, de la détermination des facteurs de risque d'infection par l'analyse des facteurs de risque à l'aide d'études de cohorte ou d'études cas témoins. Ces résultats doivent permettre de mettre en place des mesures de contrôle, dont il importe d'évaluer avec précision l'efficacité.

### **V.3 Enquête et contrôle de l'épidémie**

Dans les épidémies d'infection à P.a, cette enquête est toujours difficile, comme l'ont montré les exemples précédents, du fait notamment de la longue persistance des colonisations chez les patients, qui rend difficile la détermination de la date d'acquisition du germe. Le contrôle de l'épidémie n'est pas moins difficile, car les réservoirs sont souvent importants, multiples et méconnus. De plus, tout réservoir de germes n'est pas obligatoirement une source de contamination. La présence de P.a dans un réservoir de l'environnement ne suffit pas à prouver son implication comme source de l'épidémie.

Les mesures de prévention relèvent de l'hygiène hospitalière. Leur description dépasserait le cadre de cet exposé. On se bornera à souligner l'importance, dans le cas particulier de P.a, d'un détartrage régulier et soigneux des lavabos et des canalisations.

## **V- Conclusion**

*Pseudomonas aeruginosa* est un micro-organisme ubiquitaire dont l'habitat naturel est l'eau douce, le sol et les plantes. En milieu hospitalier, la principale source de contamination est le réseau de distribution d'eau et la nourriture (notamment crudités et fruits frais). Comme tous les mammifères, l'homme peut l'héberger de façon plus ou moins transitoire. La littérature médicale et scientifique abonde de publications sur des épidémies de sources très diverses, mais surtout hydriques, y compris des médicaments injectables ou des solutions alcooliques antiseptiques. En réanimation, il faut être particulièrement attentif aux appareils, notamment les humidificateurs, les systèmes d'aspiration, les aérosols, les endoscopes.

L'intérêt de l'épidémiologie bactérienne ne se borne pas à la tenue d'une sorte de comptabilité des germes et de leurs résistances. Elle est importante surtout pour mesurer les évolutions à moyen et à long terme, comprendre leurs causes, anticiper sur les problèmes et si possible mettre en œuvre les mesures permettant de les éviter ou de les résoudre.

L'importance de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation justifie pleinement sa surveillance épidémiologique : non seulement l'évaluation de sa fréquence dans les infections documentées et la surmortalité qui s'y rattache, mais aussi la description des facteurs de risque de résistance, notamment les antécédents d'antibiothérapie chez les sujets atteints.

Les données concernant les infections à pseudomonas sont multiples mais encore incomplètes. A ce jour peu de travaux permettent de conclure à la supériorité de la bithérapie ou non. Au regard de la littérature il semble difficile de définir le traitement optimal en cas de bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*. Cette difficulté semble s'accroître en réanimation du fait de la fragilité des patients et des risques de sous dosage induit par des volumes de distribution variables. Une telle inadéquation serait certainement responsable de sélection de mutants résistants voire d'émergence de souches multirésistantes, et probablement responsable d'une surmorbidity voire surmortalité. A ce stade et afin d'éviter des difficultés thérapeutiques futures nous obligeant à utiliser d'anciennes molécules toxiques, quelques recommandations semblent nécessaires.

En maladie infectieuse et plus particulièrement en réanimation l'initiation d'une antibiothérapie est dans la majeure partie des cas empirique (au moins pour les 48 premières heures), il est donc raisonnable d'éviter, si l'écologie locale et le foyer infectieux en cause le permettent, les molécules à haut risque de sélection de mutants (ciprofloxacine, imipénème) et quelque soit la molécule utilisée d'éviter le sous dosage en adaptant les modalités thérapeutiques au terrain et au foyer concerné.

La fréquence et la gravité des infections respiratoires à *PA* en font un véritable problème de santé publique. Leur traitement, rendu difficile entre autre par l'émergence de résistances impose la recherche d'alternative thérapeutique.

**Titre :** Etude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

**Auteur :** Kamal ELMESKINI.

**Mots clés :** *Pseudomonas aeruginosa* – Infection nosocomiale – Bactérie multirésistante

## **Résumé**

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif, ubiquitaire et naturellement résistante aux antibiotiques, qui peut devenir un pathogène opportuniste, responsable d'infections graves lorsque les circonstances favorables sont réunies. Elle se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes situations environnementales, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques, et par la multiplicité de ses facteurs de virulence qui déjouent les défenses de l'hôte et permettent le développement d'infections sur des terrains prédisposés, tels que les malades dénutris, les brûlés, hémopathes, insuffisants respiratoires chroniques et ceux sous corticothérapies au long cours, ainsi que les patients polytraumatisés ou atteints de mucoviscidose. Les infections à PA sont le plus souvent acquises à l'hôpital et peuvent prendre un aspect endémique voire parfois épidémique, C'est dans les services de réanimation et les centres de brûlés où les patients sont souvent immunodéprimés et habituellement intubés, ventilés, sondés et porteurs de cathéters périphériques et centraux, que le risque de contamination et d'infection à PA est majeur.

Les infections sévères à PA nécessitent le recours à une antibiothérapie associant deux antibiotiques synergiques et bactéricides, à des doses élevées pour limiter le risque d'avoir des concentrations minimales inhibitrices trop faibles au site de l'infection, facteur de sélection de souches résistantes. Le choix de ces antibiotiques doit tenir compte de la localisation de l'infection, de l'écologie bactérienne du service et de l'antibiothérapie antérieure.

Une fois l'infection déclarée, tout doit être fait pour éviter la transmission de PA à un autre patient, par la mise en place d'un isolement de type septique associant un isolement géographique et un isolement technique.

Pour limiter l'émergence et la diffusion des souches résistantes de PA, l'épidémiologie locale des résistances acquises doit être surveillée, l'usage raisonné et hiérarchisé des antibiotiques doit être préconisé, ainsi que l'application des mesures d'hygiène hospitalière.

Title: Epidemiological study of *Pseudomonas aeruginosa*

Author : Kamal ELMESKINI.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa* – Nosocomial infection - Bacteria resistant

### **Summary**

*Pseudomonas aeruginosa* is a gram-negative bacterium, ubiquitous and naturally resistant to antibiotics, which can become an opportunistic pathogen, responsible for serious infections when the right circumstances are met. It is distinguished by its great adaptability to different environmental situations, its ability to acquire resistance to antibiotics, and its multiplicity of virulence factors that circumvent host defenses and allow the development of infections on prone lands such as malnourished patients, burn victims, blood disorders, chronic respiratory failure, the long-term corticosteroid therapy, and trauma patients and those with cystic fibrosis. PA infections are usually acquired in hospital and can take an endemic and sometimes epidemic look.

In intensive care units and burn centers where patients are often immunocompromised and usually intubated, ventilated, and surveyed holders of peripheral and central catheters, the risk of contaminations and infections of PA is major.

Severe infections require using a combination of two antibiotics and bactericidal synergistic antibiotics in high doses to reduce the risk of having minimum inhibitory concentrations too low to the site of the infection factor in the selection of resistant strains. The choice of antibiotic should take into account the location of the infection, the bacterial ecology of service and previous antibiotic therapy.

Once the infection is declared, everything must be done to prevent the transmission of PA to another patient, the establishment of an isolation tank type combining geographic isolation and isolation technique.

To limit the emergence and spread of resistant strains of PA, the local epidemiology of acquired resistance should be monitored, and a sensible use of antibiotics should be prioritized, recommended and of course application of measures of hospital hygiene.

**أطروحة:** دراسة وبائية لعدوى الزائفة الزنجارية

**المؤلف:** كمال المسكيني.

الكلمات الرئيسية: الزائفة الزنجارية – عدوى المستشفيات -- البكتيريا المقاومة للعقاقير..

## ملخص

الزائفة الزنجارية بكتيريا سلبية الغرام تعيش في كل مكان، فهي عنصر ممرض ومسؤولة عن عدة التهابات خطيرة عندما تجد الظروف المناسبة.

لها قدرة كبيرة للتكيف مع عدة حالات واماكن بيئية و ذلك لقدرتها على اكتساب مقاومة ضد المضادات الحيوية تتمكن بذلك على الالتفاف على مناعات المضيف و يمكن لها التسبب في التهابات لعينة من الناس مثل الذين يعانون من سوء التغذية وضحايا الحروق والسرطان وأمراض الدم والذين يعالجون على المدى الطويل بكورتيكوستيرويد و المصابون بالتهابات متعددة و التهابات رئوية حادة وخصوصا ذووالتليف الكيسي.

الالتهابات بالزائفة قد تكون في بعض الاحيان حضرية لكنها توجد بالخصوص في المستشفيات و تأخذ طابعا وبائيا او استيطانيا.

في العناية المركزة و مراكز الحروق يكون الأشخاص في عرضة حقيقية للزائفة الزنجارية وذلك لضعف مناعتهم وكذلك لخضعهم لعدة أمور طبية مثل المسبار و القسطرة.

الالتهابات الحادة بالزائفة تتطلب منا اللجوء الى العلاج بالمضادات الحيوية وذلك بدمج مضادين حيويين في آن واحد و أن تكون لهم فعالية كبيرة في القضاء على الجرثوم وبتراكيزات عالية للحيلولة دون الوقوع في تراكيزات منخفضة و هو الشئ الاساس لبلورة مقاومة للزائفة الزنجارية.

يجب الاخذ بالاعتبار في اختيار المضادات الحيوية :مكان الالتهاب ، العلاجات السالفة بالمضادات الحيوية و خصوصا ببعض خصائص الميكروبيولوجية للزائفة الزنجارية.

للحيلولة دون انتشار العدوى لسلالات مقاومة للزائفة. يجب وضع مراقبة وبائية و استعمال منظم و مضبوط للمضادات الحيوية و تطبيق تدابير النظافة الصحية في المستشفى.

# *Bibliographie*

1. **J.P. Euzéby**, Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, site web :  
<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>
2. **Cheryl A. Nickerson, Ph.D., Arizona State University**,  
[http://www.nasa.gov/mission\\_pages/station/research/experiments/Microbe.html](http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/Microbe.html)
3. **JM. Pagés, E. Garnotel**, Revue Française des Laboratoires, volume 2003, issue 352, Avil 2003, Pages 57-63.
4. **Provonost M**, <http://mpronovost.ep.profweb.qc.ca/BIONP1/grammoins.jpg>
5. **Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrenner P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV**, Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406 (6799)959-64
6. **COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE (CASFM) Recommandations 2010**
7. **McGowan JE, Jr.** Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control.* 2006 Jun;34 (5 Suppl 1):S29-37; discussion S64-73.
8. **Poole K.** Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jan;10(1):12-26.
9. **Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T.** Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Dec;44(12):3322-7.



10. **Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al.** Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.
11. **Nedelec A**, [http://www.memobio.fr/html/bact/ba\\_an\\_atb.html](http://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atb.html)
12. **Bagge N, Ciofu O, Hentzer M, Campbell JI, Givskov M, Hoiby N.** Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in Pseudomonas aeruginosa caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Nov;46(11):3406-11.
13. **Livermore DM.** Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev. 1995 Oct;8(4):557-84.
14. **Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P.** Ambler class A extended-spectrum betalactamases in Pseudomonas aeruginosa: novel developments and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Aug;47(8):2385-92.
15. **Nordmann P, Guibert M.** Extended-spectrum beta-lactamases in Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother. 1998 Aug;42(2):128-31.
16. **Pai H, Kim J, Kim J, Lee JH, Choe KW, Gotoh N.** Carbapenem resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Feb;45(2):480-4.
17. **Nordmann P.** Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in Pseudomonas aeruginosa. Ann Fr Anesth Reanim. 2003 Jun;22(6):527-30.
18. **Poole K.** Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):479-87.
19. **Wright GD.** Aminoglycoside-modifying enzymes. Curr Opin Microbiol. 1999 Oct;2(5):499-503
20. **Evans DJ, Pier GB, Coyne MJ, Jr., Goldberg JB.** The rfb locus from Pseudomonas aeruginosa strain PA103 promotes the expression of O antigen by both LPS-rough and LPS-smooth isolates from cystic fibrosis patients. Mol Microbiol. 1994 Aug;13(3):427-34.
21. **Khodursky AB, Cozzarelli NR.** The mechanism of inhibition of topoisomerase IV by quinolone antibacterials. J Biol Chem. 1998 Oct 16;273(42):27668-77

22. **Hygis N**, Hygiène hospitalière 1998; page 121
23. **Konig, C., H. P. Simmen and J. Blaser**. 1998. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid-implications for bactericidal activity of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 42 [227-32]
24. **Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW**, Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 2005;11 (1)68-74
25. **Bert F, Lambert-Zechovsky N**, Résistance aux antibiotiques et problèmes thérapeutiques posés par *Pseudomonas aeruginosa*. *Presse Med* 1999;28 (8)451-458
26. **Wang CY, Jerng JS, Cheng KY, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC**, Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (1)63-8
27. **Paterson DL**, The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2 S43-8
28. **Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y**, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50 (1)43-8
29. **Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R, Fourticq-Esqueoute A**, [Survey of the antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* in France and the distribution of beta-lactam resistance mechanisms: the GERPB 1999 study]. *Pathol Biol (Paris)* 2001;49 (7)534-9
30. **Taconelli E, Tumbarello M, Bertagnolio S, Citton R, Spanu T, Fadda G, Cauda R**, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology. *Emerg Infect Dis* 2002;8 (2)220-1
31. **M Ait el kadi, M Aghrouch, M Seffar, J El harti, A Bouklouze, Y Cherrah, K Souly, M Zouhdi**. Prévalence des souches d'*Acinetobacter baumannii* et de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème par production de métallo- $\beta$ -lactamases; *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 36, Issue 7, Pages 386-389

32. **K. Lee, W.G. Lee, Y. Uh, G.Y. Ha, J. Cho and Y. Chong**, Korean nation wide surveillance of antimicrobial resistance group. VIM- and IMP-type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals, *Emerg. Infect. Dis.* **9** (2003), pp. 868–871.
33. **A.Minchella, L. Molinari, S. Alonso, N. Bouziges, A. Sotto and J.-P. Lavigne**. *Biologie*, Volume 58, Issue 1, February 2010, Pages 1-6
34. **European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)**, [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
35. **F. Kwiatkowski, C. Abrial, F. Gachon, R. Chevrier, H. Curé**. *Pathologie biologie* Volume 53, Issue 6, July 2005, Pages 341-348
36. **Van Delden C, Iglewski B.H.** Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4: 551-60.
37. **P Berthelot, F Grattard, F Mallaval, A Ros, F Lucht, B Pozzetto**. Épidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Pathologie Biologie*, Volume 53, Issue 6, Pages 341-348.
38. **Szabo, C. 2003**. Role of flagellin in the pathogenesis of shock and acute respiratory distress syndrome: therapeutic opportunities. *Crit Care Med.* 31:S39-S45.
39. **Pallen, J.M.;Penn, C.W.;Chaudhuri, R.R.(2005)**. *Bacterial flagellar diversity in the post-genomic era*, *Trends in Microbiology*, Vol.13,n4,143-149
40. **Comolli, J. C., L. L. Waite, K. E. Mostov, and J. N. Engel. 1999**. Pili binding to asialo-GM1 on epithelial cells can mediate cytotoxicity or bacterial internalization by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 67:3207-3214
41. **Rocchetta, H.L., Burrows, L.L. & Lam, J.S.** (1999) Genetics of O-antigen biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Mol Biol Rev* 63(3), 523-53.
42. **Miller, Robert K. Ernst & Martin W LPS**, TLR4 and infectious disease diversity Samuel. Bader *Nature Reviews Microbiology* 3, 36-46 (January 2005)
43. **Govan, J.R. & Deretic, V.** (1996) Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 60(3), 539-74.

44. **Nestorovich, E. M., E. Sugawara, H. Nikaido, and S. M. Bezrukov.** 2006. *Pseudomonas aeruginosa* porin OprF: properties of the channel. *J. Biol. Chem.* 281:16230-16237
45. **Azghani, A. O., S. Idell, M. Bains, and R. E. Hancock.** 2002. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein F is an adhesin in bacterial binding to lung epithelial cells in culture. *Microb. Pathog.* 33:109-114
46. **Berthelot, P., Attree, I., Plesiat, P., Chabert, J., de Bentzmann, S., Pozzetto, B. & Grattard, F.** (2003) Genotypic and phenotypic analysis of type III secretion system in a cohort of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia isolates: evidence for a possible association between O serotypes and exo genes. *J Infect Dis* 188(4), 512-8.
47. **Krall, R., Sun, J., Pederson, K.J. & Barbieri, J.T.** (2002) In vivo rho GTPase-activating protein activity of *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin ExoS. *Infect Immun* 70(1), 360-7.
48. **Vallis, A.J., Finck-Barbancon, V., Yahr, T.L. & Frank, D.W.** (1999) Biological effects of *Pseudomonas aeruginosa* type III-secreted proteins on CHO cells. *Infect Immun* 67(4), 2040-4.
49. **Sato, H., Frank, D.W., Hillard, C.J., Feix, J.B., Pankhaniya, R.R., Moriyama, K., Finck-Barbancon, V., Buchaklian, A., Lei, M., Long, R.M., Wiener-Kronish, J. & Sawa, T.** (2003) The mechanism of action of the *Pseudomonas aeruginosa*-encoded type III cytotoxin, ExoU. *Embo J* 22(12), 2959-69.
50. **Yahr, T.L., Vallis, A.J., Hancock, M.K., Barbieri, J.T. & Frank, D.W.** (1998) ExoY, an adenylate cyclase secreted by the *Pseudomonas aeruginosa* type III system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(23), 13899-904.
51. **Hong, Y.Q. & Ghebrehiwet, B.** (1992) Effect of *Pseudomonas aeruginosa* elastase and alkaline protease on serum complement and isolated components C1q and C3. *Clin Immunol Immunopathol* 62(2), 133-8.
52. **Galloway, D.R.** (1991) *Pseudomonas aeruginosa* elastase and elastolysis revisited: recent developments. *Mol Microbiol* 5(10), 2315-21.
53. **Engel, L.S., Hill, J.M., Caballero, A.R., Green, L.C. & O'Callaghan, R.J.** (1998) Protease IV, a unique extracellular protease and virulence factor from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem* 273(27), 16792-7.

54. **Avidano, M.A., Cotter, C.S., Stringer, S.P. & Schultz, G.S.** (1998) Analysis of protease activity in human otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119(4), 346-51.
55. **Wilhelm, S., Tommassen, J. & Jaeger, K.E.** (1999) A novel lipolytic enzyme located in the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 181(22), 6977-86.
56. **Berto, P., Commenil, P., Belingheri, L. & Dehorter, B.** (1999) Occurrence of a lipase in spores of *Alternaria brassicicola* with a crucial role in the infection of cauliflower leaves. *FEMS Microbiol Lett* 180(2), 183-9.
57. **Rosenau, F. & Jaeger, K.** (2000) **Bacterial lipases from *Pseudomonas*: regulation of gene expression and mechanisms of secretion.** *Biochimie* 82(11), 1023-32.
58. **Zuckert, W.R., Marquis, H. & Goldfine, H.** (1998) Modulation of enzymatic activity and biological function of *Listeria monocytogenes* broad-range phospholipase C by amino acid substitutions and by replacement with the *Bacillus cereus* ortholog. *Infect Immun* 66(10), 4823-31.
59. **Stonehouse, M.J., Cota-Gomez, A., Parker, S.K., Martin, W.E., Hankin, J.A., Murphy, R.C., Chen, W., Lim, K.B., Hackett, M., Vasil, A.I. & Vasil, M.L.** (2002) A novel class of microbial phosphocholine-specific phospholipases C. *Mol Microbiol* 46(3), 661-76.
60. **Hogan, D.A. & Kolter, R.** (2002) *Pseudomonas*-*Candida* interactions: an ecological role for virulence factors. *Science* 296(5576), 2229-32.
61. **Luberto, C., Stonehouse, M.J., Collins, E.A., Marchesini, N., El-Bawab, S., Vasil, A.I., Vasil, M.L. & Hannun, Y.A.** (2003) Purification, characterization, and identification of a sphingomyelin synthase from *Pseudomonas aeruginosa*. PlcH is a multifunctional enzyme. *J Biol Chem* 278(35), 32733-43.
62. **Barker, A.P., Vasil, A.I., Filloux, A., Ball, G., Wilderman, P.J. & Vasil, M.L.** (2004) A novel extracellular phospholipase C of *Pseudomonas aeruginosa* is required for phospholipid chemotaxis. *Mol Microbiol* 53(4), 1089-98.
63. **Braun, P., C. Ockhuijsen, E. Eppens, M. Koster, W. Bitter, and J. Tommassen.** 2001. Maturation of *Pseudomonas aeruginosa* elastase. Formation of the disulfide bonds. *J. Biol. Chem.* 276:26030-26035.

64. **Lau, G. W., Ran, H., Kong, F., Hassett, D.J., Mavrodi, D.; 2004a,** *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin is critical for lung infection in mice. *Infect Immun.* 72: 4275-4278
65. **Allen, L., Dockrell, D.H., Pattery, T., Lee, D.G., Cornelis, P., Hellewell, P.G. and Whyte, M.K. 2005;** Pyocyanin production by *Pseudomonas aeruginosa* induces neutrophil apoptosis and impairs neutrophil-mediated host defenses in vivo. *J Immunol.* 174: 3643-3649
66. **Denning, G.M., Wollenweber, L.A., Railsback, M.A., Cox, C.D., Stoll, L.L. Britigan, B.E.; 1998;** *Pseudomonas* pyocyanin increases interleukin-8 expression by human airway epithelial cells. *Infect Immun.* 66(12): 5777-5784
67. **Lau, G.W., Hassett, D.J., Ran, H., Kong, F.; 2004b;** The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Trends Mol Med.* 10:599-606
68. **O'Malley, Y.Q., Reszka, K.J., Spitz, D.R., Denning, G.M., Britigan, B.E.; 2004;** *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin directly oxidizes glutathione and decreases its levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 287(1): 94-103
69. **Takase, H., Nitandai, H., Hoshino, K., Otani, T.; 2000;** Impact of siderophore production on *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunosuppressed mice. *Infect Immun.* 68: 1834–1839
70. **O'Toole GA, Kolter R .**Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *MolMicrobiol* 1998; 30:295-304
71. **Lamont, I.L., Beare, P.A., Ochsner, U., Vasil, A.I., Vasil, M.L.; 2002;** Siderophore-mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99: 7072
72. **Latifi A, Foglino M, Tanaka K, Williams P, Lazdunski A.** A hierarchical quorum-sensing cascade in *Pseudomonas aeruginosa* links the transcriptional activators LasR and RhIR (VsmR) to expression of the stationary-phase sigma factor RpoS. *Mol Microbiol* 1996; 21: 1137-46.
73. **Smiley, A., and Hassett, D. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections in Cystic Fibrosis.** *Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy.* 2006. p. 155-158

74. **Teresa G. Fischer**  
<http://faculty.irsc.edu/FACULTY/TFischer/micro%20resources.htm>
75. **Cheeptam, Fardy,**  
[http://archive.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/Atlas\\_EMB/Pseudomonas-aeruginosa\\_EMB\\_fig4.jpg](http://archive.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/Atlas_EMB/Pseudomonas-aeruginosa_EMB_fig4.jpg)
76. **A.H. Siddiqui, M.E. Mulligan and E. Mahenthiralingam et al.,** An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22 (2001) (7), pp. 419–422
77. **P.T. Tassios, V. Gennimata and L. Spaliara-Kalogeropoulou et al.,** Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11 outbreak in an intensive care unit, *Clin. Microbiol. Infect.* 3 (1997) (6), pp. 621–628
78. **C.K. Stover, X.Q. Pham and A.L. Erwin et al.,** Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen, *Nature* 406 (2000) (6799), pp. 959–964
79. **C.K. Raymond, E.H. Sims and A. Kas et al.,** Genetic variation at the O-antigen biosynthetic locus in *Pseudomonas aeruginosa*, *J. Bacteriol.* 184 (2002) (13), pp. 3614–3622
80. **F.C. Tenover, R.D. Arbeit and R.V. Goering,** How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18 (1997) (6), pp. 426–439
81. **M.J. Struelens, V. Schwam, A. Deplano and D. Baran,** Genome macrorestriction analysis of diversity and variability of *Pseudomonas aeruginosa* strains infecting cystic fibrosis patients, *J. Clin. Microbiol.* 31 (1993) (9), pp. 2320–2326
82. **M. Okazaki, T. Watanabe and K. Morita et al.,** Molecular epidemiological investigation using a randomly amplified polymorphic DNA assay of *Burkholderia cepacia* isolates from nosocomial outbreaks, *J. Clin. Microbiol.* 37 (1999) (12), pp. 3809–3814.

83. **S. Brisse, D. Milatovic and A.C. Fluit et al.**, Molecular surveillance of European quinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter sp.* using automated ribotyping, *J. Clin. Microbiol.* 38 (2000) (10), pp. 3636–3645
84. **F.C. Tenover, R.D. Arbeit and R.V. Goering**, How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections: a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18 (1997) (6), pp. 426–439
85. **FOURNIER C, ANDRE J, MARLIER H, GUINET R, GILLY R.** Sérodiagnostic des infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose : étude comparative du Western Blot, de l'ELISA exotoxine A et de l'ELISA phospholipase C .1993, vol. 41, no9, pp. 856-864
86. **Cavalloa J, Mérensa A.** *Pseudomonas aeruginosa* and beta-lactam antibiotics at the time of Europe; Volume 56, Issues 7-8, November-December 2008, Pages 435-438
87. **D. Talon and X. Bertrand**, Severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In: Hauser and Rello, Editors, *Severe infections caused by Pseudomonas aeruginosa*, Kluwyver publisher (2004), pp. 115–125
88. **Bedos J.P.** Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation Volume 22, Issue 6, June 2003, Pages 534-538
89. **Mokhtari M, Trouillet JL, Combes A, Baudot J, Chastre J, Gibert C.** Traitement par aérosols de colimycine des pneumonies acquises sous
90. **Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ.** Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1375–81
91. **Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MC, Marinho IS, Arruda EA, et al.** Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008–11



92. **Dennesen PJW, van der Ven AJAM, Kessels AGH, Ramsay G, Bonten MJM.** Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1371–5
93. **Agence de la santé publique du Canada** : [www.santepublique.gc.ca](http://www.santepublique.gc.ca)
94. **Congrès de la Société de réanimation de langue française.** ventilation mécanique dues à des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* multirésistants. *SRLF*. janvier 2002. p. 16–8.
95. **Guissetb O, Boulestreaux H, Roguesa AM, Fiorea M, Szajnera S, Bezianc MC, Gabinskib C, Gachiea JP.** Reservoirs and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit *Médecine et Maladies Infectieuses* Volume 36, Issue 2, February 2006, Pages 99-104
96. **Jean Minjoz,** Faculté de Médecine-Pharmacie de Besançon <http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/photo2detail.php?id=48>
97. **D.J. Weber, W.A. Rutala, C.N. Blanchet, M. Jordan and M.F. Gergen, Faucet aerators:** a source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*, *Am. J. Infect. Control* 27 (1999), pp. 59–63
98. **Delahaye D.** cours de bactériologie <http://www.arnobio2.com>
99. **Clarck TJ.** *Pseudomonas aeruginosa*, Bactériale disease: [http://www.drlera.com/bacterial\\_diseases/pseudomonas\\_aeruginosa.htm](http://www.drlera.com/bacterial_diseases/pseudomonas_aeruginosa.htm)
100. **F. Bert, E. Maubec, B. Bruneau, P. Berry and N. Lambert-Zechovsky,** Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in neurosurgery intensive care unit, *J. Hosp. Infect.* 39 (1998) (1), pp. 53–62
101. **South Australian Health Commission Code,** Standard for the Operation of Swimming Pools and Spa Pools in South Australia, Department of Human Services, South Australia Health Commission, 1991
102. **NYU Department of Medicine educational website:** <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=2471>
103. **Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, et al.** Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986;14(4):265–70

104. **Hafiane A, Ravaoarino M.** Various typing methods of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from cystic fibrosis patients *Médecine et Maladies Infectieuses* Volume 38, Issue 5, May 2008, Pages 238-247
105. **Berthelot P., Grattard F., Mahull P et al:** Prospective Study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive care Med* 2001; 27 (3): 503-12
106. **J. Rello, P. Jubert, J. Valles, A. Artigas, M. Rue and M.S. Niederman,** Evaluation of outcome for intubation patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* **23** (1996), pp
107. **D.C. Bergmans, M.J. Bonten, E.E. Stobberingh, F.H. van Tiel, S. van der Geest and P.W. de Leeuw,** Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in patients developing ventilator-associated pneumonia, *Infect Control Hosp Epidemiol* **19** (1998), pp. 853–855.
108. **Botzenhardt, K., and Doring, G.** Ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa as an Opportunistic Pathogen*. 1993. p. 1-7.
109. **Jarlier V, Fosse T, Philippon A.** Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med* 1996;22(10):1057–65
110. **Rossolini GM, Mantengoli E,** Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 4 17-32
111. **Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ,** *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31 (6)1349-56
112. **Engelhart S, Krizek L, Glasmacher A, Fischnaller E, Marklein G, Exner M.** *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology–oncology unit associated with contaminated surface cleaning equipment. *J Clin Microbiol* 2002;52:93–8
113. **Richet H, Escande MC, Marie JP, Zittoun R, Lagrange PH.** Epidemic *Pseudomonas aeruginosa* serotype O16 bacteremia in hematology–oncology patients. *J Clin Microbiol* 1989;27:1992–6

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من ظرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

# دراسة وبائية لعدوى الزائفة الزنجارية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيد: كمال المسكيني

المزاد في: 3 مارس 1978 بأبي الجعد

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الزائفة الزنجارية - عدوى المستشفيات - مقاومة البكتيريا.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: نزهة المسعودي
مشرف	أستاذة مبرزة في علم الدم السيدة: سكيمة الحمزاوي
أعضاء	أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة السيدة: سعيدة طلال أستاذة مبرزة في علم الكيمياء الاحيائية السيد: اسماعيل عبد الرحمان الغرفي أستاذ مبرز في امراض الرئة و السل