

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 41

**LES PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES A  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**ETUDE RÉTROSPECTIVE À L'HOPITAL MILITAIRE  
D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT (2007-2008)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

***Mlle. Hasnaâ MAHTAR***

*Née le 18 Mai 1983 à Casablanca*

***Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie***

**MOTS CLES** : Pneumopathie, nosocomiale, *Pseudomonas aeruginosa*, Antibiorésistance,  
Réanimation

***JURY***

***Mr. M. ZOUHDI***

Professeur de Microbiologie

***Mr. Y. SEKHSOKH***

Professeur Agrégé de Microbiologie

***Mr. H. AZENDOUR***

Professeur Agrégé d'Anesthésiologie

***Mr. A. BELMEKKI***

Professeur Agrégé d'Hématologie

***PRESIDENT***

***RAPPORTEUR***

***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  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

**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

**5. Mai et Octobre 1981**

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
8. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
11. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**12. Mai et Novembre 1982**

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

**Novembre 1983**

18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
19. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie  
20. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie

22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

**Décembre 1984**

23. Pr. BOUCETTA Mohamed\*

Neurochirurgie

24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

27. Pr. NAJI M'Barek \*

Immuno-Hématologie

28. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

29. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

30. Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

32. Pr. IHRAI Hssain \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

33. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

34. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

35. Pr. AJANA Ali

Radiologie

36. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

37. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

38. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

39. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

40. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*

Chimie-Toxicologie Expertise

41. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

43. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

44. Pr. OHAYON Victor\*

Médecine Interne

45. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

**Décembre 1988**

46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

47. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

48. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

49. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

50. Pr. TOLOUNE Farida\*

Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

51. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

52. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

53. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

55. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

56. Pr. CHKOFF Rachid

Urologie

57. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

58. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

60. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

61. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

63. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

64. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 69. Pr. BENSOU DA Yahia  
 70. Pr. BERRAHO Amina  
 71. Pr. BEZZAD Rachid  
 72. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 73. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 74. Pr. CHERRAH Yahia  
 75. Pr. CHOKAIRI Omar  
 76. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 78. Pr. KHATTAB Mohamed  
 79. Pr. NEJMI Maati  
 80. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
 82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

83. Pr. AHALLAT Mohamed  
 84. Pr. BENOUDA Amina  
 85. Pr. BENSOU DA Adil  
 86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 87. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
 88. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 89. Pr. DAOUDI Rajae  
 90. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 91. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 93. Pr. FELLAT Rokaya  
 94. Pr. GHAFIR Driss\*  
 95. Pr. JIDDANE Mohamed  
 96. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 97. Pr. TAGHY Ahmed  
 98. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

### **Mars 1994**

99. Pr. AGNAOU Lahcen  
 100. Pr. AL BAROUDI Saad  
 101. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 102. Pr. BENJAAFAR Noureddine  
 103. Pr. BENJELLOUN Samir  
 104. Pr. BEN RAIS Nozha  
 105. Pr. CAOUI Malika  
 106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 108. Pr. EL AOUAD Rajae  
 109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 110. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 113. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale

114. Pr. ESSAKALI Malika  
 115. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 116. Pr. HADRI Larbi\*  
 117. Pr. HASSAM Badredine  
 118. Pr. IFRINE Lahssan  
 119. Pr. JELTHI Ahmed  
 120. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 121. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 122. Pr. OULBACHA Said  
 123. Pr. RHRAB Brahim  
 124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 125. Pr. SLAOUI Anas

Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

126. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 127. Pr. ABDELHAK M'barek  
 128. Pr. BELAIDI Halima  
 129. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 130. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 133. Pr. CHAMI Ilham  
 134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 135. Pr. EL ABBADI Najia  
 136. Pr. HANINE Ahmed\*  
 137. Pr. JALIL Abdelouahed  
 138. Pr. LAKHDAR Amina  
 139. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

### **Mars 1995**

140. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 141. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 142. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 143. Pr. BARGACH Samir  
 144. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
 145. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 146. Pr. CHAARI Jilali\*  
 147. Pr. DIMOU M'barek\*  
 148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
 149. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 151. Pr. FERHATI Driss  
 152. Pr. HASSOUNI Fadil  
 153. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 155. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 156. Pr. MANSOURI Aziz  
 157. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 158. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 159. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

161. Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

162. Pr. BELKACEM Rachid  
 163. Pr. BELMAHI Amin  
 164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 167. Pr. GAOUZI Ahmed  
 168. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 170. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 171. Pr. MOULINE Soumaya  
 172. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 173. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 174. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

### **Novembre 1997**

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 176. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
 177. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 178. Pr. BIROUK Nazha  
 179. Pr. BOULAICH Mohamed  
 180. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 181. Pr. DERRAZ Said  
 182. Pr. ERREIMI Naima  
 183. Pr. FELLAT Nadia  
 184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 185. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 186. Pr. KANOUNI NAWAL  
 187. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 190. Pr. NAZI M'barek\*  
 191. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 192. Pr. SAFI Lahcen\*  
 193. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

195. Pr. AFIFI RAJAA  
 196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 197. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 198. Pr. BENOMAR ALI  
 199. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 200. Pr. ER RIHANI Hassan  
 201. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 202. Pr. KABBAJ Najat  
 203. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

### **Novembre 1998**

204. Pr. BENKIRANE Majid\*  
 205. Pr. KHATOURI ALI\*  
 206. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
 Cardiologie  
 Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

207. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

208. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
226. <u>Novembre 2000</u>	
227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophthalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	<sup>2</sup> Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
 <b><u>Décembre 2001</u></b>	
247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie

260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

### **Décembre 2002**

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

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

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophthalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophthalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale

360. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

**Janvier 2005**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 361. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 364. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 365. Pr. AMAR Yamama                | Néphrologie                               |
| 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophthalmologie                            |
| 367. Pr. AZIZ Nouredine*            | Radiologie                                |
| 368. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 369. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophthalmologie                            |
| 372. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophthalmologie                            |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophthalmologie                            |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 378. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophthalmologie                            |
| 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*        | Cardiologie                               |
| 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed          | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 386. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 387. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam   | Ophthalmologie                            |
| 389. 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 Monsef *	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	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
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  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN 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. ZOUHAIR Said\*  
 Pr. L'kassimi Hachemi\*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 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 Said \*

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\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamya  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohamed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia  
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
3. Pr. ALAOUI KATIM  
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
5. Pr. ANSAR M'hammed  
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed  
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
10. Pr. DAKKA Taoufiq  
11. Pr. DRAOUI Mustapha  
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen  
13. Pr. ETTAIB Abdelkader  
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine  
17. Pr. KABBAJ Ouafae  
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
19. Pr. REDHA Ahlam  
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
21. Pr. TOUATI Driss  
22. Pr. ZAHIDI Ahmed  
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



*Dédicaces*

# *A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A mes très chers parents que j'adore*

*Ahmed MAHTAR et Halima BOUNANE*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.*

*Vos prières et vos encouragements, m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*En ce jour, j'espère réaliser un de vos rêves et être digne de votre confiance et de votre amour.*

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier.*

*Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.*

*Merveilleux parents, j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.*

*Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.*

## *A mes très chers frères et leurs femmes*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.*

*Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.*

## *A mes très chères sœurs et leurs maris*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

## *A ma belle famille*

*Que ce travail soit le témoin de toute mon affection, ma gratitude, mon estime et mon attachement.*

*A tous mes Amies (s)*

*Wiam, Asmae, Soumaya, Ferdousse*

*Hasnaa, Nadia, ouafaa, Latifa,*

*Khadija, et Nabila*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble,  
veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre  
affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes  
vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*

*À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*

*À toute ma promotion 2011*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation  
de ce travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer  
leurs souffrances*

*Enfin à tous ceux que j'ai omis de citer.....*



*Remerciement*

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE*

*Monsieur le professeur M.ZOHDI*

*Professeur de Microbiologie*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en  
acceptant de présider le jury de ma thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence  
seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre  
profession.*

*Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre haute estime,  
considération et gratitude.*

*Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de mon respect le plus  
profond et mes remerciements les plus sincères.*

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE*

*Monsieur le professeur Y. SEKHSOKH*

*Professeur agrégé de Microbiologie*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.*

*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur A. BELMEKKI*

*Professeur agrégé d'Hématologie*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Monsieur le professeur H. AZENDOUR*

*Professeur agrégé d'Anesthésiologie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de  
l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger  
ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Mr, de vous  
Exprimer notre reconnaissance, notre respect  
et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond  
respect et notre grande reconnaissance*



*Liste des abréviations*

## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AE</b>	: Aspiration endotrachéale
<b>ATB</b>	: Antibiotique
<b>BTP</b>	: Brossage télescopique protégé
<b>BGP</b>	: Bacille à gram positif
<b>BGNnF</b>	: Bacille à Gram Négatif non fermentant
<b>BMR</b>	: Bactéries Multi- Résistantes
<b>C-CLIN</b>	: Centres Interrégionaux de Coordination
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CLIN</b>	: Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>HMIMV</b>	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
<b>HSR</b>	: Hôpital des Spécialités de Rabat
<b>IN</b>	: Infection Nosocomiale
<b>KT</b>	: Cathéter
<b>LBA</b>	: lavage broncho-alvéolaire
<b>PN</b>	: Pneumopathie Nosocomiale
<b>PNP</b>	: Pneumopathie Nosocomiale Précoce
<b>PNT</b>	: Pneumopathie Nosocomiale Tardive
<b>PNAVMM</b>	: Pneumopathie Nosocomiale Acquisse sous Ventilation Mécanique
<b>PDP</b>	: Prélèvement Distal Protégé
<b>QS</b>	: Quorum sensing
<b>VAP</b>	: Patients ventilés

## ***INDEX DES FIGURES***

<b>Figure 1</b>	Fréquence des bactéries	12
<b>Figure 2</b>	Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le sexe	13
<b>Figure 3</b>	Répartition des souches de <i>P aeruginosa</i> par tranche d'âge	14
<b>Figure 4</b>	Répartition des souches de <i>P aeruginosa</i> selon les services	15
<b>Figure5</b>	Antibiorésistance des souches de <i>P aeruginosa</i>	16
<b>Figure 6</b>	<i>P aeruginosa</i> en microscope électronique	21
<b>Figure 7</b>	Ciliature polaire de <i>P aeruginosa</i>	22

## ***INDEX DES TABLEAUX***

<b>Tableau 1</b>	Fréquence globale des germes isolés	11
<b>Tableau 2</b>	Répartition des souches de <i>P aeruginosa</i> selon le sexe	13
<b>Tableau 3</b>	Répartition des souches de <i>P aeruginosa</i> par tranche d'âge	14
<b>Tableau 4</b>	Répartition des souches de <i>P aeruginosa</i> selon les services	15
<b>Tableau 5</b>	Antibiorésistance des souches de <i>P aeruginosa</i>	17
<b>Tableau 6</b>	Classification de <i>P aeruginosa</i> selon Bergy	20
<b>Tableau 7</b>	Facteurs de virulence de <i>P aeruginosa</i>	24
<b>Tableau 8</b>	Classification des antibiotiques actifs sur <i>P aeruginosa</i>	28
<b>Tableau 9</b>	Principaux facteurs de risque de l'antibiorésistance	40
<b>Tableau 10</b>	Antibiothérapie probabiliste recommandée dans les PN en cas d'infection tardive ou de suspicion d'infection à BMR	58

# ***SOMMAIRE***

## ***Introduction***

## ***Matériel et méthodes***

### **I. PRESENTATION DE L'ETUDE**

### **II. METHODE DE L'ETUDE**

#### **A. Recueil des données**

#### **B. Analyse bactériologique**

#### **C. Limite de l'étude**

## ***Résultats***

### **I. Etude épidémiologiques**

#### **A) Incidence**

#### **B) Répartition des germes isolés**

#### **C) Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe**

#### **D) Répartition des souches de *P aeruginosa* par tranche d'âge**

#### **E) Répartition des souches de *P aeruginosa* selon les services**

#### **F) Antibiorésistance des souches de *P aeruginosa***

# *Discussion*

## **I. Rappel bactériologique**

### **A. Classification**

- 1. Classification des BGNnf**
- 2. Classification de *P aeruginosa***

### **B. Caractères bactériologiques**

#### **1. Caractères phénotypiques de *P aeruginosa***

##### **1.1 Morphologie**

##### **1.2 Culture**

##### **1.3 Caractères biochimiques**

##### **1.4 Facteurs de virulence**

#### **2. Caractères antigénique**

#### **3. Classification des principaux antibiotiques actifs sur *P aeruginosa***

- a. Sensibilité aux antibiotiques**
- b. Résistance aux antibiotiques**
- c. Mécanisme de l'antibiorésistance chez *P aeruginosa***
- d. Facteurs de risque**
- e. Conséquence de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

## **II. Epidémiologie :**

**A. Sources et Réservoir :**

**B. Modes de transmission :**

**C. Aspects épidémique :**

**D. Physiopathogénie :**

**1. Micro-organismes en cause**

**2. Origine des germes**

**3. Portes d'entrée**

**4. Facteurs de risque :**

➤ *Facteurs de risque liés au patient*

➤ *Facteurs liés à la réanimation*

**III. Diagnostic**

**IV. Traitement**

**V. Prévention**

**A. Principales mesures conventionnelles non spécifiques**

**B. Mesures conventionnelles spécifiques**

**1. Extubation**

**2. Circuits de ventilation**

**3. Filtres et humidificateurs chauffants**

**4. Aspirations oropharyngées et endotrachéales**

**5. Kinésithérapie respiratoire**

**6. Position demi assise**

**7. Aspiration subglottique**

- 8. Alimentation entérale*
- 9. Prévention de l'ulcère de stress*
- 10. Décontamination digestive sélective*
- 11. Stratégie de la prescription des antibiotiques*
- 12. Antibio prophylaxie*

## *Conclusion*

## *Résumés*

## *Références bibliographiques*



Les pneumopathies nosocomiales (PN) sont définies comme les infections pulmonaires acquises après 48 heures au moins d'hospitalisation. Celles-ci peuvent être individualisées en deux groupes selon leur délai de survenue et leur épidémiologie; les pneumopathies nosocomiales précoces survenant avant le 5-7<sup>e</sup> jour d'hospitalisation et les pneumopathies nosocomiales tardives rencontrées après le 5-7<sup>e</sup> jour [1]. Elles figurent au second rang des infections acquises en milieu hospitalier après les infections urinaires [2,3]. En réanimation, ces infections sont même les plus fréquentes et les plus graves, en particulier chez les malades ventilés. Malgré les progrès de l'antibiothérapie, des techniques de suppléance et la mise en œuvre de mesures préventives, les pneumopathies nosocomiales représentent encore l'une des principales causes de morbidité, de mortalité et du coût de soins important [4].

Parmi les principaux agents responsables sont les bacilles à gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* [5].

*P aeruginosa* est un bacille à gram négatif non fermentant, ubiquitaire, 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 [6]. *P aeruginosa* est le troisième germe pathogène responsable d'infections nosocomiales après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* [7]. Cette bactérie opportuniste se distingue des autres espèces sévissant à l'hôpital par sa pathogénicité relativement importante à l'égard des sujets immunodéprimés (patients sous assistance respiratoire, grands brûlés, âges extrêmes de la vie, mucoviscidose et affections métabolique ...) et sa résistance à de nombreux antibiotiques [8,9].

En réanimation, cette bactérie joue un rôle majeur dans les infections bronchopulmonaires et à un degré moindre dans les infections urinaires et les bactériémies. Ainsi, elle est responsable d'environ 20 % des bronchopneumopathies chez les patients ventilés (VAP) et de mortalité plus importante (60 à 70 %) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%) [10].

### **Les objectifs de notre travail sont:**

#### **Objectifs principaux :**

- Etudier le profil bactériologique des PN ;
- Evaluer l'incidence de PN à *P aeruginosa* en réanimation ; selon le sexe, l'âge, et le service ;
- Etudier l'antibiorésistance de *P aeruginosa*.

#### **Objectif secondaire :**

- Exposer des moyens à mettre en œuvre pour la prévention et la maîtrise des PN à *P aeruginosa* ;



## **I. PRESENTATION DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans les services de réanimation médicale et chirurgicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 24 mois allant de janvier 2007 à décembre 2008.

## **II. METHODE DE L'ETUDE :**

Le travail a porté sur 578 demandes de prélèvement distal protégé (PDP), pratiqués durant la période considérée. L'étude de la fréquence des germes respiratoires était effectuée sur 480 PDP positifs. La détermination du germe responsable des PN était faite après culture sur les milieux : gélose au sang cuit, polyvitex, Scheadler et Sabouraud chloramphénicol.

L'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques des germes respiratoires isolés était effectuée, en se basant sur les résultats des antibiogrammes standards.

Dans notre étude, la résistance des germes isolés aux antibiotiques est déterminée à partir des résultats de l'antibiogramme selon la formule suivante :

$$\% \text{ de résistance} = \frac{\text{Nombre de souches résistantes à un antibiotique donné}}{\text{Nombre total de souches testées du même germe}}$$

## A. Recueil des données

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque patient: âge, sexe, service d'admission, bactérie isolée et profil de résistance aux antibiotiques.

## B. Analyse bactériologique :

Le prélèvement distal protégé joue un rôle important dans la détection des pneumopathies bactériennes.

- **Prélèvement :**

Vu sa difficulté, le prélèvement se fait par le médecin au niveau des services concernés, puis il est acheminé directement au laboratoire.

- **Examen microscopique :**

- **Examen à l'état frais** entre lame et lamelle, à partir d'une parcelle purulente, ou à partir du mucus à l'objectif x 40 permet :

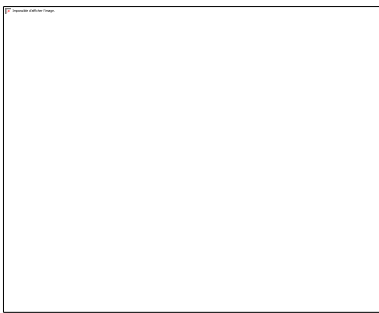
- Présence d'autres cellules (bronchiques, ou alvéolaires)
- Compter les leucocytes (rares, nombreux, tapis) par champ.
- Compter les cellules épithéliales (rares, nombreuses, tapis) par champ.

- **Coloration de Gram** partir d'une parcelle purulente, ou à partir du mucus, permet la recherche de la flore bactérienne.

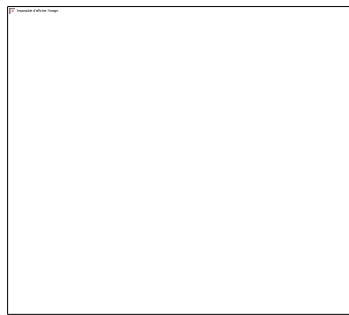
- **Culture :**

Ensemencement en étoile sur les milieux suivants :

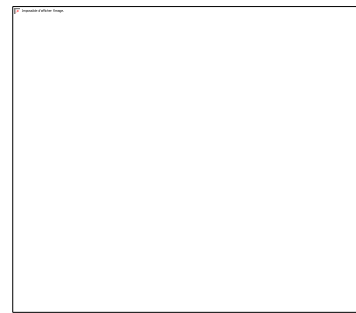
- Gélose au sang (on dépose des disques de bacitracine et de l'optochine dans le deuxième quadrant),
- Gélose chocolat poly vitex,
- Sabouraud.



**Sabouraud**



**Gélose au sang**



**Gélose chocolat poly vitex**

- **Identification :**

L'identification bactérienne est orientée d'abord par l'examen direct, après coloration de gram qui permet aussi d'orienter le choix de la galerie des examens biochimique. Cette identification se fait par exploration des caractères biochimique des germes sur galerie classique

- Fermentation des sucres,
- Réduction des nitrates,
- Recherche d'enzymes telles l'oxydase, l'ADN ase, la catalase...

Ou éventuellement par le système API (analytic profil index).

- **Antibiogramme :**

La lecture et l'interprétation des antibiogrammes ont été réalisées conformément aux normes définies par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Les antibiotiques testés sont les suivants :

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Béta-lactamines:</b></li> </ul> <p><b><u>Penicillines:</u></b></p> <p><b>TIC :</b> Ticarciline  <b>TCC :</b> Ticarciline+ Ac clavulanique  <b>TZP :</b> Pipéraciline + Tazobactam</p> <p><b><u>Céphalosporines:</u></b></p> <p><b>CFZ :</b> Ceftazidime  <b>CRO :</b> Ceftriaxone  <b>CTX :</b> Céfotaxime</p> <p><b><u>Monobactam:</u></b></p> <p><b>ATM :</b> Aztréonam</p> <p><b><u>Carbapénèmes :</u></b></p> <p><b>IPM :</b> Imipénème</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aminosides</b></li> </ul> <p><b>AK :</b> Amikacine  <b>GN :</b> Gentamicine  <b>NET :</b> Nétilmicine  <b>TOB :</b> Tobramycine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Autres</b></li> </ul> <p><b>CT :</b> Colistine  <b>RD :</b> Rifampicine  <b>SXT :</b> Sulfaméthoxazole+  <b>Triméthoprime</b></p> <p><b>FOS :</b> Fosfomycine</p>
---	---

**C. Limite de l'étude :**

- Difficulté de définir la PN à partir de données bactériologiques seules, les renseignements cliniques sont importants
- Manque de certaines données : âge, sexe, facteurs de risque (antibiothérapie antérieure, durée de séjour)



## I. Etude épidémiologique :

### A. Incidence :

Sur les 578 prélèvements distaux protégés réalisés en réanimation, 479 ont été positifs, soit une incidence totale de 83%.

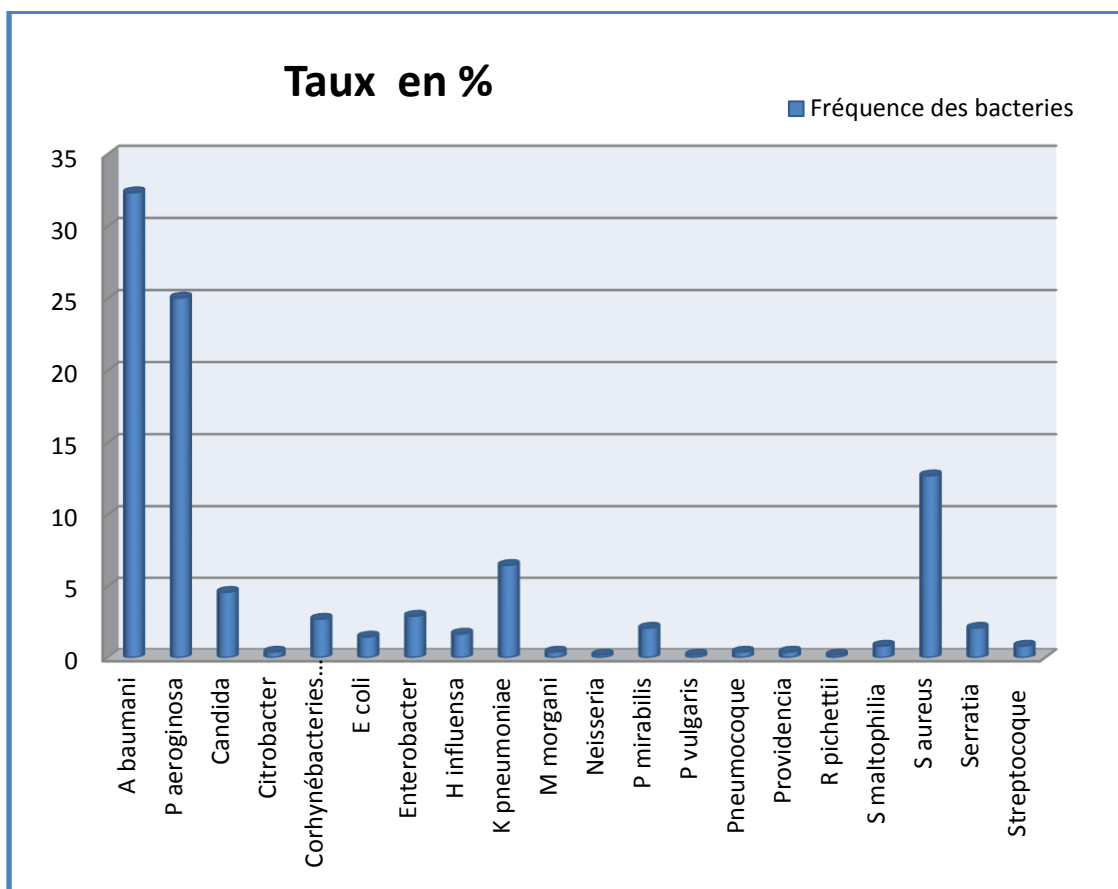
### B. Répartition des germes isolés :

- Fréquence globale

- 71.18% des germes étaient des bacilles à Gram négatif (BGN), dominés essentiellement par *A baumannii* (32.35%) et *P aeruginosa* (25%), suivis par *Klebsiella* (6,47%) et *Enterobacter* (2,92%).
- Les cocci à Gram positif dominés essentiellement par *S aureus* représentent 12,73% des isolats.
- *Candida* présente 4,59% de l'ensemble des germes

**Tableau 1 : Fréquence globale des germes isolés :**

<b>Germes</b>	<b>Effectif</b>	<b>pourcentage</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	155	32,35
<i>P aeruginosa</i>	120	25,05
<i>S aureus</i>	61	12,73
<i>K pneumoniae</i>	31	6,47
<i>Candida</i>	22	4,59
<i>Enterobacter</i>	14	2,92
<i>Corynébactéries spp</i>	13	2,71
<i>P mirabilis</i>	10	2,08
<i>Serratia</i>	10	2,08
<i>H influenza</i>	8	1,67
<i>E coli</i>	7	1,46
<i>S maltophilia</i>	4	0,83
<i>SCN</i>	4	0,83
<i>Streptocoque</i>	4	0,83
<i>M morganii</i>	2	0,41
<i>B cepacia</i>	2	0,41
<i>Pneumocoque</i>	2	0,41
<i>Providencia</i>	2	0,41
<i>Citrobacter</i>	2	0,41
<i>Comamonas</i>	1	0,2
<i>Neisseria</i>	1	0,2
<i>P vulgaris</i>	1	0,2
<i>Chrysomonas</i>	1	0,2
<i>R pichettii</i>	1	0,2
<i>B catarrhalis</i>	1	0,2
<b>TOTAL</b>	<b>479</b>	<b>100</b>



**Figure1** : Répartition des principaux germes isolés

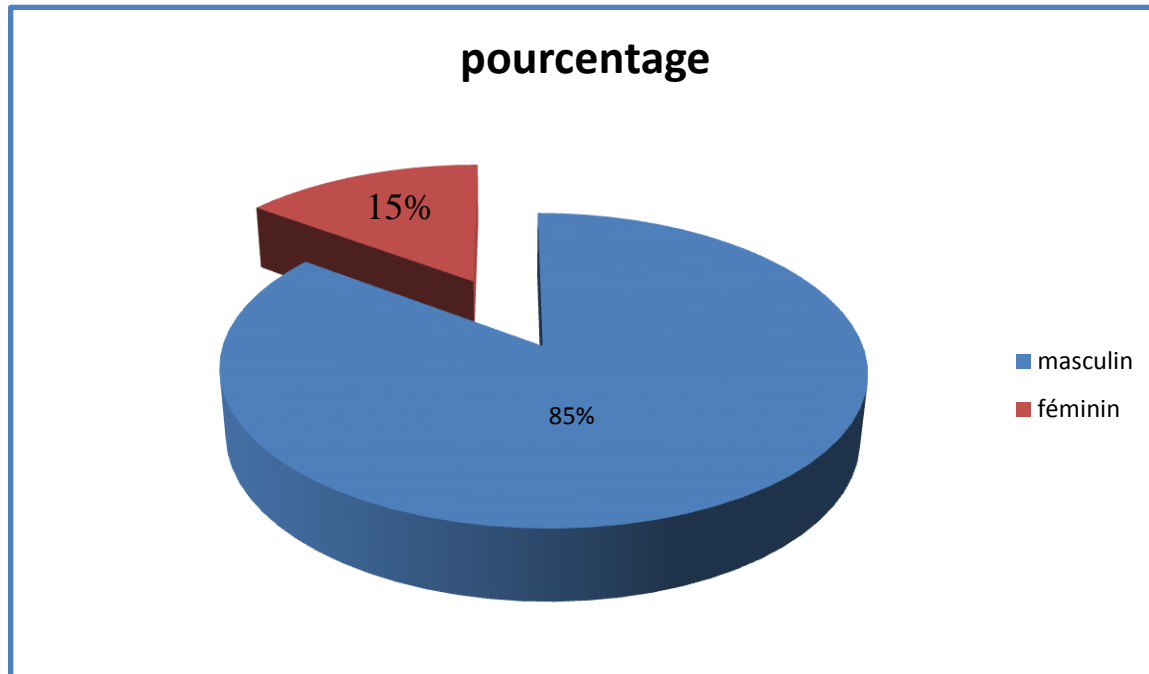
Durant la période d'étude, les souches de *P aeruginosa* ont représenté 25,05% de la totalité des germes isolés.

### C. Répartition des souches de *P aeruginosa* selon le sexe :

Globalement 85% des souches de *P aeruginosa* ont été isolé chez le sexe masculin, avec un sexe ratio H/F = 5,7

**Tableau 2:** Répartition des souches de *P aeruginosa* selon le sexe :

sexe	effectif	pourcentage
Masculin	98	81.66%
Féminin	17	14.16 %
Absence de données	5	4.16 %



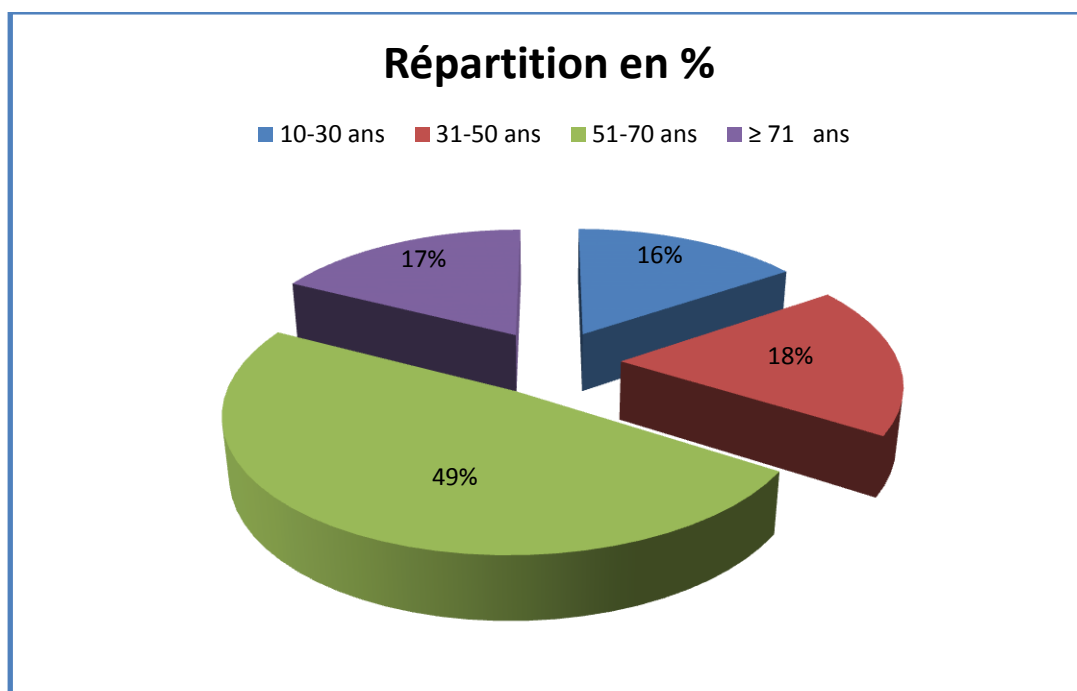
**Figure 2:** Répartition des souches de *P aeruginosa* en fonction du sexe

#### D. Répartition des souches de *P aeruginosa* par tranche d'âge:

On remarque que 41,70 % des souches de *P aeruginosa* ont été isolés chez des personnes âgées de 51 à 70 ans.

**Tableau 3:** Répartition des souches de *P aeruginosa* par tranche d'âge

Tranches d'âge	effectifs	pourcentage
Absence de données	17	14,2
10-30	16	13,3
31-50	19	15,8
51-70	50	41,7
≥ 71	18	15,0
Total	120	100,0



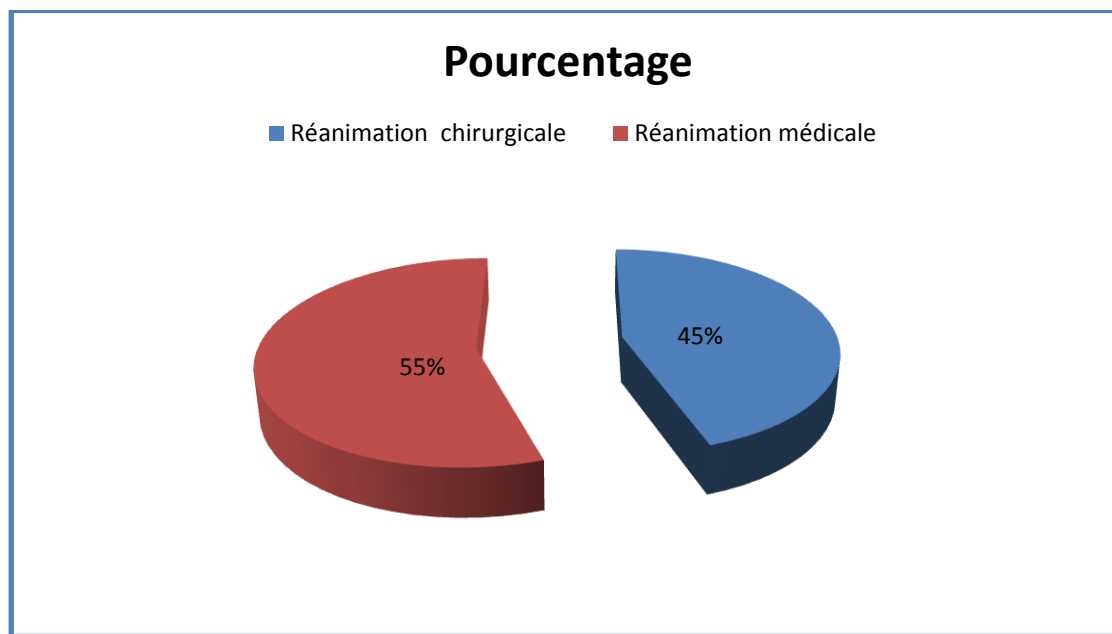
**Figure 3 :** Répartition des souches de *P aeruginosa* par tranche d'âge

### E. Répartition des souches de *P aeruginosa* selon les services :

Durant la période d'étude, 45% des souches de *P aeruginosa* ont été isolés du service de réanimation chirurgicale et 55% du service de réanimation médicale.

**Tableau 4** : Répartition des souches de *P aeruginosa* selon les services :

Service	Effectifs	Pourcentage
Pas de données	6	5,0
Réanimation chirurgicale	51	42,5
Réanimation médicale	63	52,5
Total	120	100,0



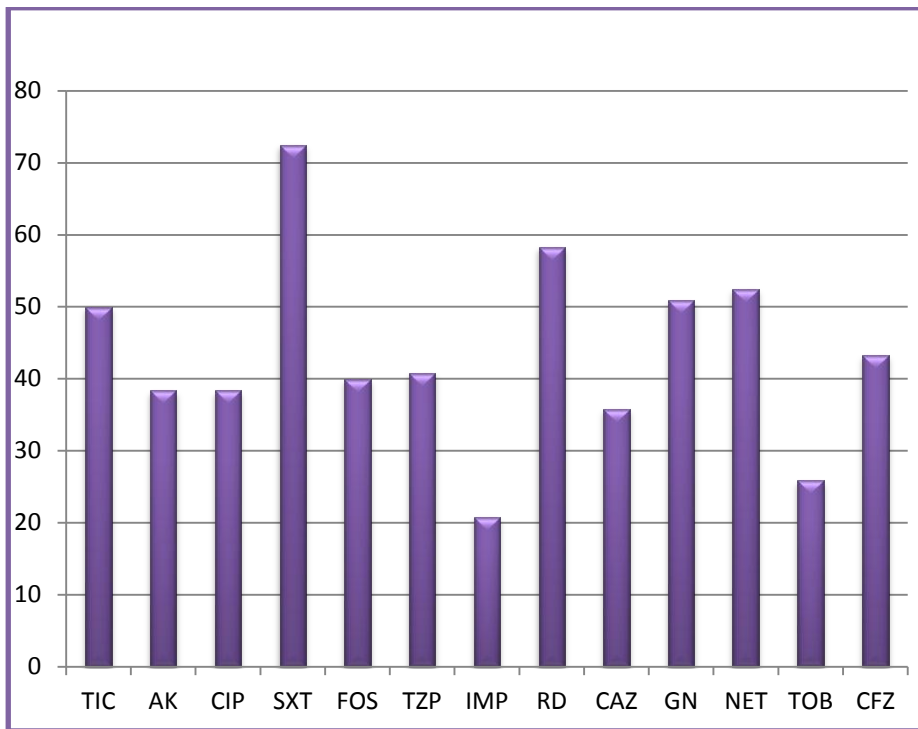
**Figure 4** : Répartition des souches de *P aeruginosa* selon les services

## F. Antibiorésistance des souches de *P aeruginosa* :

Durant notre étude les souches de *P aeruginosa* ont montré un taux de résistance important pour l'association Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole (72,50%) et pour la rifampicine (58.33%).

**Tableau 5 :** Antibiorésistance des souches de *P aeruginosa*

Antibiotique	Nombre	%
TIC	60	50.00
AK	46	38.33
CIP	46	38.33
SXT	87	72.50
FOS	48	40.00
TZP	49	40.83
IMP	25	20.83
RD	70	58.33
CAZ	43	35.83
GN	61	50.83
NET	63	52.50
TOB	31	25.83
CFZ	52	43.33



**Figure 5 :** Antibiorésistance des souches de *P aeruginosa* en pourcentage



## **I. Rappel bactériologique :**

### **A. Classification :**

#### **1. Classification des BGNnF :**

Les bacilles à Gram négatif non fermentant regroupent plusieurs familles et genres de bactéries mobiles ou immobiles, cultivant sur milieux ordinaires et possédant un métabolisme respiratoire strict (utilisation de l'oxygène comme accepteur terminal d'électrons). Certains genres peuvent utiliser les nitrates comme accepteur terminal d'électrons en anaérobiose. Ces bacilles à métabolisme oxydatif ne fermentent pas les sucres en anaérobiose et sont qualifiées de « non fermentant » ou « non fermentaires » [11].

Dans un laboratoire de bactériologie médicale 10 à 15% des bacilles à Gram négatif isolés sont des bacilles non fermentaires et les trois quarts appartiennent à l'espèce *P aeruginosa*. Les autres espèces isolées appartiennent aux genres *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* et *Chryseobacterium* [11].

## 2. Classification de *Pseudomonas aeruginosa* :

*P aeruginosa* est l'un des espèces types dans ce vaste groupe de bacilles à Gram négatif non fermentants et qui est classé d'après bergey comme suit [12] :

**Tableau 6** : Classification de *P aeruginosa* selon Bergy [12]:

	<i>P aeruginosa</i>
<b>Phylum</b>	Proteobacteria
<b>Classe</b>	Gammaproteobacteria
<b>Ordre</b>	Pseudomonadales
<b>Famille</b>	Pseudomonadaceae
<b>Genre</b>	<i>Pseudomonas</i>
<b>Espèce</b>	<i>aeruginosa</i>

La classification de *P aeruginosa* comme toutes les bactéries a d'abord été fondée sur l'étude de leurs caractères phénotypiques (morphologiques, biochimique.....) puis les caractères génotypiques (l'étude de génome) [13].

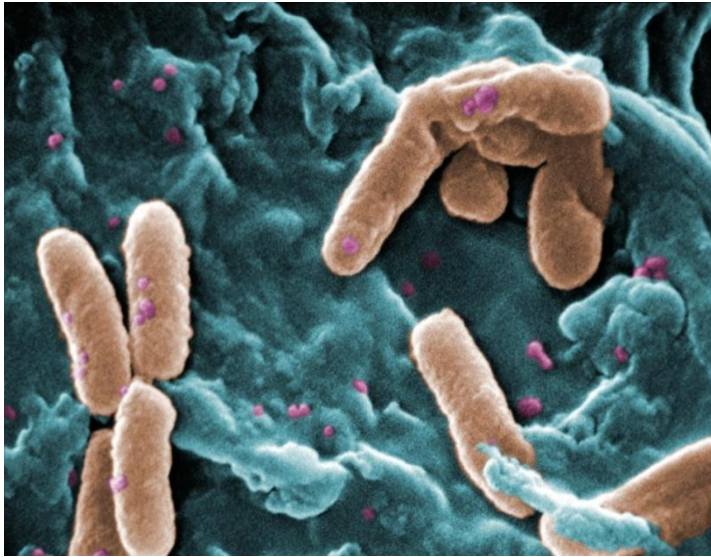
### B. Caractères bactériologiques :

#### 1 .Caractères phénotypiques de *P aeruginosa*:

Le bacille pyocyannique, du grec *puon*=pus et du grec *kuanos*=bleu foncé, est désigné sous le nom d'espèce *P aeruginosa* du latin *aeruginosus*=couvert de rouille est isolé en 1882 par Gessard [14,15].

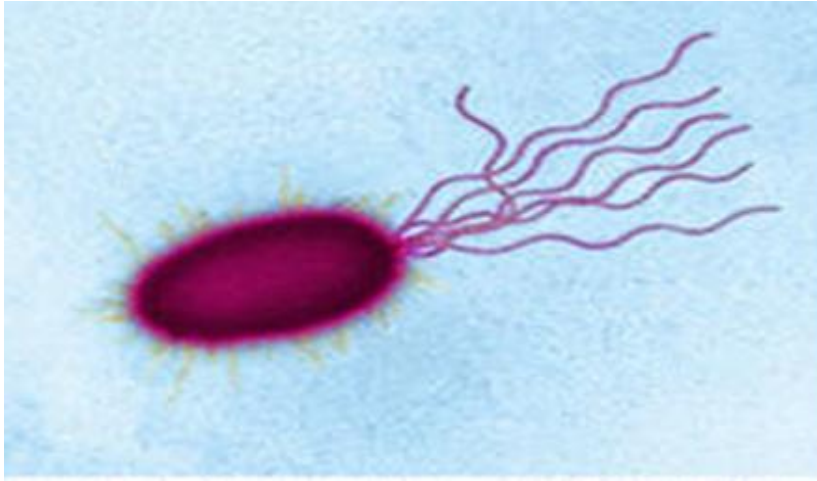
C'est l'espèce la plus connue, la plus pathogène et la plus répandue du genre *Pseudomonas*, et constitue l'espèce-type du genre [15].

### 1.1. Morphologie :



**Figure 6 :** *P aeruginosa* en microscope électronique [16]

*P aeruginosa* est un bacille à Gram négatif, aérobic stricte, en forme de bâtonnet : 1 à 3  $\mu\text{m}$  de long ; 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de large. Parfois entouré d'une pseudocapsule appelé slime qui peut jouer un rôle important dans la pathogénicité de cette bactérie, il est très mobile grâce à une ciliature polaire en général monotriche [14,15].



**Figure 7:** Ciliature polaire de *P aeruginosa* [17]

## 1.2. Culture :

Il peut être cultivé facilement sur tous les milieux en aérobiose (température de 37°C ou 30°C) ; il dégage une odeur aromatique caractéristique de seringa due à la production d'ortho-amino-acétophénone, intermédiaire du métabolisme du tryptophane et non liée à la production de pigment. Un milieu sélectif comme le milieu de Drigalski convient pour la culture. Des milieux sélectifs à base de Cétrimide que l'on peut additionner d'antibiotique (acide nalidixique) sont proposés pour la recherche dans des produits très contaminés ou les eaux (hydrologie) [15].

Trois types de colonies peuvent être observés simultanément ou de manière isolée [11, 14,15] :

- **Colonies la «large»** : isolées, grandes, avec une partie centrale bombée et un contour irrégulier. Elles sont caractérisées par une autolyse qui donne un aspect métallique, irisé lors de la culture en nappe de la bactérie. Ce phénomène est lié à l'action des enzymes protéolytiques bactériennes.

- **Colonies s «small »** : petites, mates, légèrement bombées avec un bord circulaire régulier.
- **Colonies M «muqueuse»** : bombées, opaques, visqueuses, parfois coulantes, ces colonies sont formées par des souches isolées chez l'homme de l'appareil respiratoire (patients atteints de mucoviscidose) ou du tractus urinaire .La bactérie produit alors un polysaccharide extracellulaire (l'acide alginique) qui est différent du « slime».

Cette espèce est caractérisée par la production des pigments [11, 14,18]:

- ✓ **La pyocyanine** : pigment bleu soluble dans l'eau et le chloroforme, caractéristique de *P aeruginosa* qui est la seule espèce à le produire (composé fortement polaire, de nature phénazinique).
- ✓ **La pyoverdine** : pigment jaune-vert fluorescent, soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme.
- ✓ D'autres pigments hydrosolubles peuvent être produits parfois de manière transitoire : **la pyomélanine brune et la pyorubine rouge.**

### 1.3 Caractères biochimiques :

Les caractères les plus significatifs sont [14] :

- une réaction de l'oxydase positive
- une réduction des nitrates en anaérobiose
- Un métabolisme oxydatif des sucres, et non fermentatif contrairement aux entérobactéries.
- Un pouvoir protéolytique : liquéfaction de la gélatine en entonnoir puis en coupe renversée.
- Un pouvoir lipidolytique important

*P aeruginosa* possédant aussi une arginine-dihydrolase et une lécithinase (qui ne peut être révélée qu'en milieu liquide).

#### 1.4 Facteurs de virulence :

*P aeruginosa* est une bactérie habituellement saprophyte, s'adapte au nouvel environnement que constitue le malade, en synthétisant un grand nombre de facteurs de virulence qui déjouent les défenses de l'hôte et permettent le développement de l'infection (tableau 7). Ceux-ci sont soit structuraux, soit diffusibles dans l'environnement bactérien. Ils permettent l'adhérence de la bactérie, sa multiplication, sa persistance dans un environnement hostile, et sont responsables de lésions tissulaires. Ces mécanismes sont harmonisés et modulés par l'expression des gènes bactériens qui s'adaptent aux conditions environnementales, et notamment à celles rencontrées chez ses hôtes

Eucaryotes [18].

**Tableau 7:** Facteurs de virulence de *P aeruginosa*

		Adhésion Colonisation	Invasion	Interaction avec le système immunitaire	Résistances aux anti- infectieux
Éléments constitutifs	Lipopolysaccharide			Résistance au complément  et à la phagocytose	

		Alginate			Résistance au complément, aux anticorps et à la phagocytose	Limite la pénétration des antibiotiques
		Pili	Adhésion aux cellules épithéliales			
		Flagelle	Adhésion aux cellules épithéliales			
		Protéines de membrane Externe	Adhésion aux cellules épithéliales			Porines : limitent la pénétration des antibiotiques
<b>Produits diffusibles</b>		Pigments et sidérophores		Cytotoxicité Captation du fer	Inhibition de la prolifération lymphocytaire	
		Cytotoxine		Névrose Inflammation		

Phospholi- -pases	Phospholipase C			Hémolyse Hydrolyse du surfactant		
	Rhamnolipide			Hémolyse Nécrose Stimulation de la sécrétion muqueuse		
	Exotoxine A			Cytotoxicité Inhibition de la synthèse protéique des eucaryotes	Lyse des macrophages	
	Exoenzyme S	Adhésion		Dépolymérisation du cytosquelette	Lyse des IgG et des IgA	
	Protéases			Nécrose épithéliale	Dégradation des immunoglobulines, du complément et de l'interféron c	

		Neuraminidase Lipase	Adhésion	Nécrose épithéliale		
--	--	-------------------------	----------	------------------------	--	--

## 2. Caractères antigéniques :

Le génome de *P aeruginosa* 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 opposée par comparaison des séquences avec des génomes d'autres espèces bactériennes, soit inconnue. 70% à 99% sont spécifiques du clone bactérien. Le génome chromosomique code notamment pour la plupart des facteurs de pathogénicité de *P aeruginosa*, 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 [16,19].

Outre le chromosome bactérien, *P aeruginosa* possède de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction.

La taille, la complexité et la variabilité de génome de *P aeruginosa* reflètent une évolution adaptative de l'espèce lui permettant de survivre dans différents environnements, et explique en partie la fréquence des résistances aux antibiotiques [16,19].

### 3. Classification des principaux antibiotiques actifs sur *P aeruginosa* :

#### a. Sensibilité aux antibiotiques :

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par des micro-organismes «champignons microscopiques et bactéries » ou par synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres micro-organismes [20].

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

L'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action.

**Tableau 8** : Classification des antibiotiques actifs sur *P aeruginosa* [20] :

Antibiotiques	Familles	Mode d'action
<b>ticarcillines</b>	$\beta$ - lactamines carboxypenicillines	Les $\beta$ -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne
<b>aztréonam</b>	Monobactam	
<b>imipenème</b>	$\beta$ – lactamines carbapeneme	
<b>céftazidime</b>	$\beta$ –lactamine Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération	
<b>gentamicine</b>	Aminoside ou Aminoglycosides	Ils perturbent la synthèse des

<b>amikacine</b>	Aminoside ou aminoglycosides	protéines au niveau de la fraction 30 S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides
<b>tobramycine</b>	Aminoside ou Aminoglycosides	
<b>colistine</b>	Polymyxine	Agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie
<b>ciprofloxacine</b>	Quinolone de 2 <sup>ème</sup> génération ou fluoroquinolone	Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie  En se fixant sur le complexe «ADN-ADN gyrase» en empêchant la réplication et la Transcription de l'ADN bactérien

### **b. La résistance aux antibiotiques :**

Depuis que les médicaments anti-infectieux sont utilisés, la résistance des micro-organismes (bactéries, champignons, parasites mais également virus) à ces médicaments n'a cessé d'augmenter. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire pour les antibiotiques depuis une vingtaine d'années. [21]

L'exposition des populations aux ATB est une condition indispensable à l'émergence de la résistance acquise aux ATB chez les bactéries et à la diffusion des bactéries naturellement résistantes où ayant acquis des résistances. [22]

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise, la résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) est présentée chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc) [23].

A l'inverse, la résistance acquise n'est présentée que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre ; dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches. Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance [23].

- La modification de la cible, qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière ;
- La production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique ;
- L'imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines (pores au niveau de la membrane externe) chez les bacilles à gram négatif
- L'efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes.

Le motif commun à ces différents mécanismes de résistance est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible [23].

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de

transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal [23].

*P aeruginosa* possède une membrane externe faiblement perméable, ce qui lui confère **une résistance naturelle** à de nombreux antibiotiques, dont la plupart des bêtalactamines hydrophiles. Mais cette résistance naturelle résulte le plus souvent de l'intervention d'autres mécanismes, comme la production d'une céphalosporine chromosomique et l'existence d'un système d'efflux (MexAB-OprM), bêtalactamase, céphalosporinase, modification des protéines liant la pénicilline, modification l'affinité de certains enzymes....) [18].

Les **résistances acquises** sont très fréquentes chez *P aeruginosa* et touchent les trois principales familles d'antibiotiques utilisées contre cette bactérie : bêta-lactamines, aminoglycosides et fluoroquinolones.

L'incidence des résistances acquises est largement dépendante de la pression antibiotique exercée localement sur l'écosystème bactérien, et varie largement en fonction du temps, des centres et des services hospitaliers [18].

Aussi bien dans notre service que dans tous les services de réanimation, une croissance de la résistance de *P aeruginosa* aux antibiotiques habituellement prescrits est notée.

Dans notre étude, 72.5% des souches isolées étaient résistantes à l'association de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime. 58.33% des souches étaient résistantes à la Rifampicine, ce qui est concorde avec la littérature.

Dans la famille des aminosides la fréquence de résistance est moins élevé par rapport à celle des bêta-lactamines ; la Gentamicine présente un taux de

résistance de 50.83% qui rejoint l'étude de Pinchon et coll (61.1%) [24] et rejoint aussi une autre étude faite à l'H.S.R (62%) [25]. H. Ben Abdallah dans une étude tunisienne présente un taux moins élevé (39.8%) [26].

Dans cette étude l'amikacine représente un taux de résistance de 38.33% qui est le même taux enregistré pour la ciprofloxacine (38.33%), un taux moins élevé a été retrouvé à l'H.S.R en 2001-2004 (50%) [25], mais qui rejoint les incidences trouvés par Wolf [27] et Denis [28] qui sont respectivement 30% et 31%.

Traditionnellement l'Imipenème est très active contre les souches de *P aeruginosa* [29] mais, selon une étude faite au CHU de Sherbrooke au Canada, cette activité a baissé au cours de ces dernières années [30], ceci rejoint l'étude qui a été faite à l'H.S.R où le taux de résistance passe de 8% à 18% entre 2001 et 2004 [25], dans notre étude le taux de résistance a été de 20.83%.

La Tobramycine est resté l'antibiotique le moins résistant (25.83%) ; ce qui rejoint l'étude Française de Cavallo et al qui a été réalisée dans 15 CHU en France (29%) [31].

40% des souches étaient résistants à la fosfomycine, un taux qui reste moins élevé que celui enregistré par H. Ben Abdallah (64%) [26].

### **c. Mécanismes de l'antibiorésistance chez *P aeruginosa* :**

#### **▪ Résistance aux bêtalactamines anti-*Pseudomonas* :**

Les bêtalactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance, ils présentent une analogie structurale avec l'acylD-alanyl-D alanine

précurseur de peptidoglycane, donc ils se fixent de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline

(PLP)[13]. Les bêtalactamines avant de diffuser dans le peptidoglycane, doivent franchir la membrane externe hydrophobe de *P aeruginosa*.

Le passage à travers cette barrière des bêtalactamines, composés généralement hydrophile, se fait par l'intermédiaire de véritables canaux protéiques : les porines [13,32].

Cinq phénotypes permettent une approche simplifiée des mécanismes de résistance :

➤ **Le phénotype sauvage** est sensible à toutes les bêtalactamines habituellement actives sur *P aeruginosa*, c'est-à-dire aux carboxypénicillines (carbénicilline et ticarcilline), aux uréidopénicillines, aux céphalosporines anti-*Pseudomonas* (cefsulodine, céfopérazone, céfépime, ceftazidime et surtout ceftazidime), aux monobactames (aztréonam) et aux carbapénèmes (imipénème, méropénème)[18] ;

➤ **Le phénotype pénicillinase** est résistant à la ticarcilline, à un moindre niveau à la pipéracilline, et de manière variable selon le type de pénicillinase et le niveau de production, à la cefsulodine, au céfépime et à la ceftazidime. La ceftazidime, l'imipénème et à moindre titre l'aztréonam restent actifs. Le déterminant génétique peut être porté par un plasmide ou un élément transposable de localisation chromosomique. De très nombreuses pénicillinases ont été identifiées chez *P aeruginosa* [32]. La pénicillinase, de loin la plus fréquente en France, est la carbénicillinase PSE-1, suivie des enzymes de type OXA ou TEM-2 [33,34]. La restauration de l'activité des bêtalactamines est théoriquement possible par association d'un inhibiteur de bêtalactamases (acide

clavulanique, sulbactam, tazobactam). En réalité, cette restauration est souvent insuffisante et de plus, pour certaines souches dites hyperinductibles, l'acide clavulanique peut induire une hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique [35] ;

➤ *le phénotype céphalosporinase* est résistant à toutes les bêtalactamines testées, à l'exception de l'imipénème. Ce phénotype fréquent est lié à une dérégulation partielle de la céphalosporinase chromosomique AmpC qui s'accompagne d'une hyperproduction d'enzyme. Les niveaux de résistance sont plus ou moins importants selon la quantité d'enzyme produite, la dérégulation de AmpC pouvant être partielle ou totale [32]. On peut rencontrer des souches de sensibilité intermédiaire à la ticarcilline, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pipéracilline et parfois de la céftazidime supérieures aux concentrations critiques. Il n'existe pas de synergie avec l'acide clavulanique, alors que le tazobactam peut restaurer partiellement l'activité in vitro [18];

➤ *Le phénotype imipénème-résistant*, dont le mécanisme, de loin le plus fréquent, est la diminution, voire la disparition de la porine D2 de la membrane externe de la bactérie, se caractérise par une pénétration sélective de certaines molécules et l'existence d'un site spécifique de liaison pour les carbapénèmes. L'association de ce phénotype à l'hydrolyse plus ou moins importante de la molécule par une céphalosporinase hyperproduite dans l'espace périplasmique et à un surcroît d'extrusion de l'antibiotique par une hyperexpression de la pompe d'efflux MexAB-OprM, aboutit à l'augmentation des CMI pour les carbapénèmes [36]. Ce mécanisme de résistance aux carbapénèmes est

rarement isolé (4 à 5 % des souches de *P aeruginosa*) et cette résistance n'est pas croisée avec les autres bêtalactamines [18] ;

➤ **Le phénotype de résistance non enzymatique (RNE)**, en rapport avec la pompe d'efflux actif MexA-MexB-OprM , est le plus souvent associé à la faible perméabilité naturelle de *P. aeruginosa* [37]. Il rassemble des souches de sensibilité diminuée ou résistantes à la ticarcilline et à l'aztréonam, qui sont plus atteintes par ce mécanisme que la pipéracilline, la cefsulodine ou la ceftazidime. Cette pompe d'efflux, qui existe à l'état naturel chez les souches sauvages, permet à la bactérie d'excréter à travers l'ensemble des enveloppes bactériennes plusieurs familles d'antibiotiques dont les bêtalactamines, le chloramphénicol, les cyclines et les fluoroquinolones. Une mutation dans les régions régulatrices (gène répresseur *mexR*), conduit à l'hyperexpression de cet efflux, ce qui accélère l'expulsion des antibiotiques avant qu'ils ne puissent atteindre leur cible. Les résistances ainsi acquises sont généralement de bas niveau (CMI multipliées d'un facteur trois à huit) [18].

À côté de ces phénotypes, il en existe d'autres, actuellement beaucoup plus rares, voire exceptionnels, liés à un mécanisme non enzymatique, à la production de bêtalactamases à spectre élargi ou d'imipénémases. De nouvelles bêtalactamases transférables à spectre élargi ou imipénémases sont de plus en plus fréquemment décrites chez *P aeruginosa*, codées par des gènes portés par le chromosome ou par des plasmides [32]. Elles possèdent un spectre étendu qui leur confère une résistance aux céphalosporines de troisième génération, et en particulier à la ceftazidime. Dans le cas des bêtalactamases à spectre élargi, l'activité des carbapénèmes est respectée, et une synergie avec les inhibiteurs de bêtalactamases est observée dans certains cas. L'acquisition d'imipénémase plasmidique de type IMP-1 a été largement décrite au Japon depuis 1988 [38]. Il

s'agit d'une métalloenzyme ; Le phénotype de résistance aux bêtalactamines de ces souches attire l'attention par son caractère inhabituel : résistance aux pénicillines, aux céphalosporines anti-*Pseudomonas* (en particulier résistance de haut niveau à la ceftazidime), tandis que l'aztréonam est peu ou pas inactivé. Pour l'enzyme IMP-1, la résistance à l'imipénème n'est pas toujours évidente sur l'antibiogramme car de niveau très variable, certaines souches pouvant apparaître sensibles. Les souches porteuses d'une enzyme de type VIM apparaissent en revanche franchement résistantes à cet antibiotique [18].

Au total, l'évolution de la répartition des mécanismes de résistance aux bêtalactamines (hors carbapénèmes) déterminée lors d'études multicentriques en France montre une prédominance des mécanismes non enzymatiques (14 à 17 % des souches) et de l'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC (12 à 16 %), par rapport à la production de bêtalactamases transférables (8 à 13 %). Parmi ces bêtalactamases transférables, la carbénicillinase PSE-1 est de loin la plus fréquente (70 à 80 % des cas), alors que les bêtalactamases à spectre étendu ou les imipénémases restent encore très rares. La carbénicillinase PSE-1 est particulièrement fréquente pour le sérotype O : 12 (plus de la moitié des souches de ce sérotype), alors que l'hyperproduction de la céphalosporinase est fréquente pour le sérotype O : 11. Ces mécanismes peuvent être associés entre eux chez 6 à 7% des souches [34].

- **Résistance aux aminoglycosides :**

Elle fait suite :

- À des mécanismes non enzymatiques qui sont retrouvés dans 30 à 40 % des souches et sont actuellement les plus fréquentes en France []. La surexpression de la pompe d'efflux MexXY-OprM, qui entraîne une diminution

de l'accumulation d'antibiotiques dans la cellule et une résistance généralement de bas niveau aux aminoglycosides, joue certainement un rôle important. La tobramycine est l'aminoglycoside le moins touché par ce mécanisme, qui serait présent chez environ deux tiers des souches présentant une RNE aux aminoglycosides, le dernier tiers étant lié à d'autres mécanismes toujours non enzymatiques [18];

- À la présence d'enzymes inhibant les aminoglycosides par Nucléotidylation (O-nucléotidyltransférase [ANT]), phosphorylation (O-phosphotransférase [APH]) ou acétylation (N-aminoacétyltransférase [AAC]). Ces enzymes inactivent plus souvent la gentamicine et la tobramycine que l'amikacine. Le profil de substrats de chaque enzyme a été défini in vitro par le nombre d'antibiotiques structurellement reliés qu'elle modifie. Un même composé, du fait du chevauchement des profils de substrats, peut être modifié par des enzymes distinctes. Les gènes codant pour ces enzymes modificatrices peuvent être supportés par des plasmides, des transposons ou des intégrons. La dissémination de la résistance enzymatique est donc possible [18];
- A l'association des deux mécanismes précédents et/ou d'enzymes entre eux. La résistance aux aminoglycosides est donc très souvent liée à l'intrication de plusieurs mécanismes. L'amikacine, la tobramycine et l'isépamycine restent les aminoglycosides les plus régulièrement efficaces in vitro [18].

#### ▪ **Résistance aux fluoroquinolones**

Les fluoroquinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe «ADN-ADN gyrase» en empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien [13].

*P. aeruginosa* résiste naturellement aux fluoroquinolones de première génération comme l'acide nalidixique. Si la ciprofloxacine garde la meilleure activité sur *P. aeruginosa*, la fréquence des résistances à cet antibiotique ne cesse de croître depuis sa mise sur le marché, et peut atteindre 40 à 45 % des souches isolées en milieu hospitalier en France [40]. Cette résistance est liée à plusieurs mécanismes associés ou non : troubles de la perméabilité (synthèse insuffisante de la porine OprF), hyperexpression de divers systèmes d'efflux, et surtout modification d'affinité de plusieurs enzymes-cibles de l'antibiotique, essentiellement de la sous-unité A de l'acide désoxyribonucléique (ADN) gyrase, plus rarement de la sous-unité B ou de la topo-isomérase IV. Un mécanisme d'efflux isolé est responsable d'une résistance de bas niveau à la ciprofloxacine, avec des CMI augmentées de deux à huit fois par rapport aux souches de phénotype sauvage [41]. Le bas niveau de résistance conféré par ces mécanismes d'efflux ne doit pas être sous-estimé, puisqu'une seule mutation additionnelle peut entraîner un haut niveau de résistance.

Chez *P. aeruginosa*, cette résistance de haut niveau est essentiellement le fait de la mutation du gène *gyrA* entraînant une altération de la sous-unité A de l'ADN gyrase [18]. Plusieurs mutants de type *gyrA* ont été identifiés. Une seule mutation confère un niveau de résistance très élevé à l'acide nalidixique, et une multiplication par 10 des CMI pour les fluoroquinolones. L'adjonction d'une ou plusieurs nouvelles mutations est responsable d'une résistance de haut niveau qui touche l'ensemble des fluoroquinolones. Les mutations de *gyrB* sont beaucoup plus rarement décrites en clinique, et concernent surtout des souches sélectionnées in vitro ou lors de travaux expérimentaux [18].

- **Résistance à la fosfomycine**

Elle est fréquente et touche près de 70 % des souches de *P aeruginosa* [42]. Ces résistances sont chromosomiques, liées à des mutations qui affectent les mécanismes de transport actif, permettant au produit de pénétrer dans la cellule bactérienne. La rapidité d'apparition des mutants résistants impose d'utiliser la fosfomycine en association avec d'autres classes d'antibiotiques [18].

- **Résistance à la colistine :**

La colistine est une polymyxine, qui agit comme un détergent cationique en se combinant aux phospholipides de la membrane cytoplasmique de *P aeruginosa* et provoque sa lyse [18]. Les résistances acquises sont rares et essentiellement rencontrées chez les patients atteints de mucoviscidose pour lesquels la colistine est utilisée sous forme d'aérosol [43]. Ce produit possède une faible diffusion tissulaire et une toxicité importante, en particulier rénale, qui limite son usage par voie parentérale.

#### **d. Facteurs de risques: [44]**

Pour prévenir ou diminuer cette résistance bactérienne, il faut connaître les facteurs de risque de leur développement. Certains de ces facteurs sont liés au patient lui-même, notamment les affections associées et la gravité clinique :

**Tableau 9** : Principaux facteurs de risque de l'antibiorésistance

---

<b>Facteurs de risque de l'antibiorésistance</b>
Antécédents d'hospitalisation.
Nature de l'établissement fréquenté.
Antibiothérapie antérieure.
Durée d'hospitalisation.
Mise en place de dispositifs invasifs.
Passage en chirurgie ou en réanimation

---

**e. Conséquences de la résistance bactérienne :**

La résistance aux ATB a des conséquences cliniques et financières graves.

L'administration différée d'un traitement efficace en cas d'infection due à un microorganisme résistant accroît la morbidité et la mortalité.

Une maladie et une hospitalisation prolongée sont coûteuses et le recours à des médicaments autres que les médicaments de première intention peuvent multiplier les coûts par 100, ce qui les met hors de portée de nombreux gouvernements et de nombreux malades, notamment dans les pays en développement tels le Maroc.

D'autre part la résistance implique l'échec thérapeutique avec absence d'ATB actifs sur une bactérie hospitalière, responsable d'une infection grave.

[45, 46]

## II. Epidémiologie :

### A. Sources et Réservoir :

Les BGNnF sont des bactéries aérobies ubiquitaires, largement présentes dans l'environnement, se développant entre 4 et 41 °C. Ils ne survivent habituellement que quelques heures dans un environnement sec. En revanche, ils peuvent survivre et se multiplier dans l'environnement hydrique même en l'absence de nutriment, notamment en milieu hospitalier. Ces bactéries saprophytes peuvent coloniser les patients au niveau du nez, de la gorge, du tube digestif et les zones cutanées humides (aisselles, périnée) [5].

A l'hôpital, les différents réservoirs et sources de ces BGNnF peuvent être classés en cinq catégories.

#### ➤ Milieu hydrique

La contamination directe du patient peut survenir par l'eau des douches, ou des bains [47,48] avec un risque épidémique élevé, notamment des unités de soins utilisant l'hydrothérapie comme c'est le cas des patients brûlés. Les BGNnF sont fréquemment isolées dans les siphons, trop pleins ou mousseurs de la robinetterie [5].

#### ➤ Matériels insuffisamment nettoyés, désinfectés ou insuffisamment séchés

Les exemples de contamination de patient par l'intermédiaire de tels matériels sont très nombreux dans la littérature : endoscopes ou lave-endoscopes [49], matériels de nébulisation ou de ventilation, divers matériels réutilisables tels que les appareils urodynamique, appareils de mesure de pression et automates de chirurgie ophtalmique ... [5]

➤ **Solutions contaminées [5]**

Ont été impliquées des médicaments pour aérosols, des solutions intraveineuses ou orales [50], ou encore des produits antiseptiques ou désinfectants [51].

➤ **Mains**

La contamination peut intéresser les ongles ou les mains du personnel soignant. Elle survient à partir d'un patient colonisé-infecté, de savons ou de crèmes ou directement de l'eau, notamment suite à une contamination des siphons. La transmission croisée par manuportage, suspectée depuis longtemps, a été récemment démontrée à l'occasion de phénomènes épidémiques grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire [52,53].

➤ **La transmission directe à partir des patients colonisés ou infectés**

Plusieurs études réalisées ont conduit à des recommandations de sectorisation pour les patients infectés ou colonisés. Même entre patients colonisés par *P aeruginosa*, il a été démontré la possibilité de transmission croisée de souches différentes sans l'intermédiaire de personnels ni de matériels soins [54].

## **B. Modes de transmission :**

Bien que différents auteurs rapportent qu'actuellement la plupart des colonisations-infections ont pour origine la flore endogène des patients, d'autres considèrent que les deux voies endogène et exogène jouent un rôle [5].

➤ **Voie endogène :**

Le malade s'infecte avec ses propres germes à la faveur d'un acte invasif (porte d'entrée) et/ou en raison d'une fragilité particulière. La durée de l'hospitalisation, la pression antibiotique, la diminution des défenses, la rupture des barrières mécaniques cutané-muqueuses, les manœuvres instrumentales invasives (cathéter intra vasculaire, sondage urinaire ou prothèse endotrachéale) vont favoriser cette colonisation d'origine endogène [5,7, 54,55].

### ➤ Voie exogène :

Il peut alors s'agir :

- d'infections croisées, transmises d'un patient colonisé ou infecté à l'autre par les mains ou les instruments de travail du personnel médical ou paramédical ;
- d'infections provoquées par les germes du personnel porteur ;
- d'infections liées à la contamination de l'environnement hospitalier : paillasses, éviers, eau du robinet utilisée pour la nutrition entérale, tête de mesure de pression pour étude urodynamique, thermomètre de bain [5,7, 54,55].

### C. Aspect épidémique :

En milieu hospitalier, l'épidémiologie de *P aeruginosa* est endémo-épidémique, variant selon le type de l'unité concernée. En général, 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 [56]. Cette bactérie infecte préférentiellement les sujets hospitalisés dans les services de réanimation ou le risque de colonisation et d'infection est important vu le terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives. Elle joue un rôle majeur dans les infections bronchopulmonaires et à un degré moindre dans les infections urinaires et les bactériémies. Ainsi, au total *P aeruginosa* est responsable d'environ 20 % des bronchopneumopathies chez les patients ventilés (VAP) et la mortalité liée aux VAP à *P aeruginosa* est plus importante (60 à 70 %) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%) [10].

## D. Physiopathogène :

Les PN résultent généralement de la pénétration et du développement des micro-organismes dans les voies aériennes inférieures qui, après une phase de colonisation, vont conduire à une infection du parenchyme pulmonaire par dépassement des capacités de défenses mécaniques (clairance mucociliaire), cellulaires (polynucléaires, macrophages, lymphocytes, cytokines) et/ou humorales (anticorps et complément) de l'hôte [4].

### 1. Micro-organismes en cause :

Les pneumopathies nosocomiales peuvent être causées par de nombreuses bactéries et sont même polymicrobiennes dans certains cas, beaucoup plus rarement elles sont causées par des virus ou des champignons, surtout en cas d'immunodépression [57].

Les microorganismes responsables dépendent du contexte et du moment de survenue de l'infection. Dans les infections précoces, les pathogènes incriminés sont proches de ceux des pneumopathies communautaires : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp ou entérobactéries sensibles (*E coli*) [58]. Des pathogènes résistants sont souvent responsables des infections tardives, d'autant plus que le malade a reçu une antibiothérapie préalable : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou entérobactéries résistantes [59] [60].

### 2. L'origine des germes : [2,61]

Sous réserve d'un contrôle strict des sources exogènes de contamination telles que la voie manuportée et les matériels souillés, nous savons depuis près de 30

ans que le patient lui même représente la principale source d'infection nosocomiale. Cependant l'origine précise des germes responsables de pneumopathie nosocomiale reste controversée. Contrairement à la sphère otorhinolaryngologique, l'appareil respiratoire est physiologiquement stérile, tout comme le contenu gastrique. Lorsqu'une solution de continuité est créée entre ces structures, les germes se répandent et se multiplient à tous les niveaux. Qu'il s'agisse d'une flore commensale ou pathogène, la simple présence de bactéries sans invasion des tissus et sans réaction de l'organisme s'appelle une colonisation.

### 3. Portes d'entrée : [61]

#### ➤ *Colonisation trachéobronchique et oropharyngée :*

Une colonisation trachéobronchique et oropharyngée à germes pathogènes existe chez les malades de réanimation même non ventilés mais également en dehors des réanimations en cas de pathologie respiratoire chronique. Le point de départ d'une colonisation trachéobronchique peut être une auto-inoculation à partir d'un site oropharyngé ou gastrique, mais parfois l'atteinte trachéobronchique est première.

Le développement de pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique (PNAVM) à partir d'un phénomène de translocation bactérienne a également été évoqué.

Le nombre de patients colonisés augmente avec la durée d'hospitalisation en réanimation. Johansen et al ont clairement démontré que la colonisation trachéobronchique précède presque toujours le développement d'une PNAVM.

La flore colonisante est composée initialement en majorité de BGP pour comporter après quelques jours essentiellement des BGN. Leur durée est croissante avec la durée du séjour. Une telle modification de flore survient parfois dès les premières 24 heures d'hospitalisation. Les raisons de la prédominance des Gram négatifs sont peu claires : origine digestive ou antibiothérapie venant détruire la flore commensale chargée d'inhiber le développement des germes pathogènes ? Ainsi la contamination exogène à partir des éléments du respirateur est de nos jours rarement impliquée.

En effet, le remplacement quotidien plutôt que tous les 2 jours des systèmes échangeurs de chaleur et d'humidité, ou le remplacement des circuits des ventilateurs plutôt que l'utilisation du même circuit pendant toute la durée de ventilation ne diminue pas l'importance de la colonisation des patients ventilés. Ceci tient en partie au fait que les circuits sont contaminés de proche en proche par les propres sécrétions du malade.

### ➤ Colonisation gastrique :

Elle a longtemps été considérée comme étant la première source de colonisation trachéobronchique. En effet, une prolifération bactérienne existe dans l'estomac des patients de réanimation. Des prélèvements répétés sur différents sites ont permis de démontrer la séquence suivante : après une progression rétrograde des germes de l'estomac vers l'oesophage et l'oropharynx, l'arbre trachéobronchique est contaminé à la faveur de troubles de déglutition avec micro ou macro-inhalations répétées qui se produisent même en présence d'une sonde d'intubation. La colonisation gastrique est favorisée par l'élévation du pH gastrique au dessus de 4,5, en particulier par les thérapies antiulcéreuses anti-H2 et les antiacides. Soulignons que plusieurs travaux récents ont mis en évidence une colonisation trachéale première.

### ➤ *Inhalations :*

Elles sont favorisées par les troubles de la vigilance ou par certaines interventions chirurgicales lourdes ayant justifié une anesthésie et une intubation trachéale de longue durée avec troubles secondaires de la déglutition.

La position en décubitus dorsal strict a été rendue responsable de 4 fois plus d'inhalations que la position proclive à 45°.

Par une augmentation du volume intragastrique, la nutrition entérale majeure encore le risque d'inhalation. Ibanez et al ont décrit un phénomène de reflux gastrooesophagien précédant la survenue d'inhalation chez 74% des patients ventilés ayant une sonde nasogastrique.

### ➤ *Adhérence bactérienne :*

L'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales est une propriété de certains micro-organismes tels que le *Pseudomonas aeruginosa*. Par le calcul d'un index d'adhésion, plusieurs travaux ont révélé une adhérence préférentielle des bactéries sur les cellules buccales des patients de réanimation par comparaison aux sujets sains. La séquence adhérence-colonisation-infection est alors très probable.

### ➤ *Altération des moyens mécaniques de défense :*

Suite à plusieurs mécanismes :

\*Absence de filtration par les voies aériennes supérieures des particules de plus 10µm de diamètre.

\*Communication entre la glotte et l'oropharynx.

\*Diminution du réflexe de la toux.

\*Les lésions muqueuses entraînées par la présence du matériel étranger.

\*Les inhalations répétées du liquide gastrique.

\*Les aspirations trachéales.

\*La dysfonction mucociliaire majorée en cas d'insuffisance d'humidification ou en cas de concentrations élevées d'oxygène.

\*L'immobilisation en décubitus dorsal favorise les atélectasies et les pneumopathies nosocomiales ; des résultats rapportés dans plusieurs études suggèrent que le système de lits oscillants, permet une mobilisation alternative des patients, serait un moyen de prévention.

➤ *Altération des moyens biochimiques et cellulaires de défense :*

Les immunoglobulines A sécrétées semblent tenir le rôle principal dans les processus de défense envers les infections pulmonaires. Une équipe a rapporté une augmentation croissante avec la durée de ventilation mécanique du rapport IgA/albumine dans les sécrétions bronchiques. Cette élévation était environ 6 fois moindre chez les patients développant une PNAVVM par rapport à ceux qui n'en développaient pas. Une autre substance, la protéine A, serait la principale des composantes du surfactant, impliquées dans les processus alvéolaires de destruction bactérienne. Elle a été retrouvée en quantité significativement diminuée dans le liquide bronchoalvéolaire des patients atteints de pneumopathie par comparaison avec des volontaires sains et des malades atteints de fibrose idiopathique.

**4. Facteurs de risque :**

➤ **Facteurs de risque liés au patient** : [61,62]

- **Age :**

L'âge (> 60 ans) est un facteur de risque mineur de PN acquise aux soins intensifs (31).

La surveillance prospective des infections nosocomiales instituées dans 89 hôpitaux nord-américains entre 1986 et 1996, atteste que 54% des infections sont survenues chez des patients de plus de 65 ans [63]. Dans notre étude, la PN à *Pseudomonas aeruginosa* est fréquente dans la tranche d'âge 51-70 ans avec une fréquence de 49%.

La grande vulnérabilité du sujet âgé aux infections respiratoires s'explique par des facteurs généraux (vieillesse, comorbidités, dénutrition) et locaux (altération du réflexe de la toux, troubles de la déglutition.....).

-**Sexe :**

Les données de littérature s'accordent du fait qu'il ya prédominance du sexe masculin ; Dans notre étude la fréquence des PN chez le sexe masculin est 85% pour 15%.

-**Existence d'une broncho- pneumopathie chronique obstructive :**

La défaillance de la clairance et de l'intégrité du mucus chez ces patients porteurs de BPCO favorise la colonisation de l'arbre trachéobronchique par les BGN et par conséquent la survenue de pneumopathie nosocomiale [65,66].

-**Contexte Chirurgical :**

La période postopératoire est à haut risque de PN. Plusieurs études ont montré que l'incidence des PN est élevée chez les malades chirurgicaux que chez les malades médicaux [67]. D'autres facteurs prédisposant ont été identifiés chez ces malades chirurgicaux tels qu'une albuminémie basse, une durée de séjour préopératoire supérieure à 7 jours, une durée d'intervention dépassant 4 heures, le tabagisme et un score préanesthésique élevé (ASA) [68].

### **-Durée de séjour :**

Plusieurs études ont montré qu'une prolongation de la durée du séjour est attribuable à la pneumonie nosocomiale.

Ainsi Rello J et Paiva JA montrent que le risque de PNAVM augmente de 1 à 3 % pour chaque jour de ventilation [68], Il est de 6,5 % à 10 jours, 19 % à 20 jours et jusqu'à 69 % à 30 jours [69] ; Ainsi des durées de séjour en excès de 4 à 17 jours ont été rapportées dans la littérature en cas de survenue de PN [70,71].

### **➤ Facteurs liés à la réanimation : [61]**

#### **- Ventilation mécanique :**

C'est le facteur majeur associé à l'émergence de pneumopathie nosocomiale et l'ensemble des travaux sur ce sujet montre que le nombre de PNAVM augmente avec sa durée. Un suivi prospectif de 567 patients a montré que le risque de développer une PNAVM augmente de façon constante de 1% à chaque jour supplémentaire de ventilation. Langer et al ont démontré que le risque de développer une PNAVM est maximal vers le 8-10ème jour de ventilation

#### **- Respirateurs et circuits :**

Sous réserve d'une stérilisation adéquate du matériel et du respect des règles élémentaires d'hygiène en réanimation, il est clairement démontré que les circuits ne sont pas responsables de PNAVM. Une élévation de l'incidence des PNAVM a même été rapportée lorsque des changements quotidiens des circuits sont effectués. Toutefois la condensation formée dans les tuyaux peut contenir plus de 105 BGN /ml et conduire à une attention particulière lors des soins pour

éviter leur déversement vers la trachée. Les nébuliseurs véhiculent des particules jusqu'aux structures distales ( $<4\mu\text{m}$ ) et s'ils sont contaminés, ils peuvent entraîner des pneumopathies très sévères.

- **Sondes d'intubation :**

Elles représentent une voie de passage des germes depuis l'oropharynx vers la trachée en dépit des ballonnets d'étanchéité qui, lorsqu'ils n'atteignent pas une pression de 20 cm H<sub>2</sub>O, multiplient par 2,5 le risque de PNAVVM. Des systèmes d'aspiration permanente des sécrétions sous-glottique mais au-dessus du ballonnet ont été proposés. Leur efficacité est rapportée par plusieurs équipes et serait surtout probante chez les patients ne recevant pas d'antibiothérapie. Enfin les sinusites maxillaires, favorisées par la présence de sondes nasogastriques et nasotrachéales, multiplient par près de 4 fois le risque de PNAVVM.

- **Trachéotomie :**

On décrit plus de cas de PNAVVM chez les patients trachéotomisés qu'en cas d'intubation oro-ou nasotrachéales. Cependant, à ce jour aucun travail méthodologiquement bien conduit n'a démontré d'effet protecteur d'une technique (intubation ou trachéotomie) par rapport à l'autre à l'égard des PNAVVM.

- **Nutrition entérale :**

Bien qu'elle favorise l'inhalation, la nutrition entérale ne semble pas entraîner une augmentation de l'incidence des pneumopathies nosocomiales même lorsqu'il existe une inhalation prouvée du contenu gastrique. Dans un travail

prospectif randomisé auprès de 38 patients, des auteurs n'ont pas pu objectiver une diminution significative du nombre de PNAVVM chez les patients nourris par jéjunostomie comparée à la voie nasogastrique.

- **Aspirations trachéales :**

Elles peuvent entraîner une contamination exogène par voie manuportée.

Les systèmes clos d'aspiration ne semblent pas pour autant s'accompagner d'une diminution de l'incidence des PNAVVM comparés aux systèmes ouverts standards. En fait, dès les premières heures d'une intubation, un biofilm contenant des bactéries tapisse la lumière de la sonde. Les aspirations trachéales favorisent sa fragmentation et les particules libérées sont propulsées dans l'arbre aérien par le flux inspiratoire du respirateur.

- **Prévention antiulcéreuse :**

Pour comparer le rôle protecteur du sucralfate comparé aux anti-acides et aux anti-H<sub>2</sub>, plusieurs auteurs ont rapporté l'absence d'augmentation du nombre de PNAVVM lors de l'utilisation d'anti H<sub>2</sub>. Une étude récente randomisée, en double aveugle, a comparé le sucralfate à une solution antiacide d'hydroxyde d'aluminium chez 141 patients. L'incidence des PNAVVM était identique dans les 2 groupes.

- **Autres thérapies médicamenteuses :**

L'antibiothérapie prescrite pour une infection extrapulmonaire est un facteur de risque des pneumopathies nosocomiales car elle peut entraîner une

sélection des germes multirésistants. Les corticoïdes par leur action immunosuppressive favorisent la survenue de pneumopathies nosocomiales.

### III. Diagnostic :

Les objectifs de toute approche diagnostique au cours des PN sont, d'une part d'affirmer l'existence de la pneumopathie en éliminant une simple colonisation trachéo-bronchique ou toute autre infection d'origine extra-pulmonaire, et d'autre part d'identifier l'agent pathogène en cause

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. La présence d'un nouvel infiltrat pulmonaire ou son extension à la radiographie thoracique, de sécrétions bronchiques purulentes, d'une altération des échanges gazeux (baisse du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) et d'au moins deux des signes suivants : fièvre  $> 38,5^\circ\text{C}$  ou hypothermie  $< 36^\circ\text{C}$ , hyperleucocytose  $> 12\,000$  cellules/ $\text{mm}^3$  ou une leucopénie  $< 4\,000$  cellules/ $\text{mm}^3$ , font suspecter une pneumopathie nosocomiale [72]. Une modification de l'image radiologique est nécessaire pour différencier une pneumopathie d'une infection respiratoire haute (bronchite simple). Il s'agit de signes non spécifiques, surtout en cas d'atteinte respiratoire préalable et nécessite donc une confirmation bactériologique du diagnostic.

La prise en charge d'un malade suspect de PNAVM reste encore aujourd'hui l'objet de très vives controverses entre les partisans des méthodes invasives utilisant la fibroscopie bronchique, et les partisans des méthodes non invasives [73]. Différentes techniques, incluant le lavage broncho-alvéolaire (LBA), le prélèvement distal protégé (PDP), l'aspiration endotrachéale (AE), et le LBA protégé, utilisées de façon dirigée par fibroscopie ou à l'aveugle, ont montré

leur intérêt dans l'établissement du diagnostic des PNAVM dans des groupes bien définis de patients [73].

Le prélèvement pulmonaire distal protégé fait partie des examens habituellement pratiqués pour faire le diagnostic bactériologique d'une pneumopathie nosocomiale. L'identification des micro-organismes présents en culture quantitative et la détermination de leur profil de sensibilité permettent d'adapter l'antibiothérapie. Cependant, un délai d'au moins 24 heures est nécessaire pour l'obtention des premiers résultats de cultures. L'examen microscopique direct du prélèvement pulmonaire distal protégé pourrait permettre une orientation étiologique dans l'heure qui suit sa réalisation, mais cette pratique a été peu évaluée [74].

Le PDP est une technique de prélèvement des sécrétions du poumon profond par aspiration au moyen d'un double cathéter (KT) s'est largement développé dans les services de réanimation depuis la publication de Matthew et collaborateurs en 1977. Ses performances bactériologiques (examen direct, sensibilité et spécificité des cultures) permettent d'atteindre un Compromis cout-rentabilité diagnostique très acceptable comparativement aux techniques invasives qui sont le brossage télescopique protégé (BTP) et le lavage broncho-alvéolaire.

(LBA) [75]. L'intérêt diagnostique de cette méthode a été mis en évidence dans une étude, où elle semble procurer moins de faux négatifs que la BTP et a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 82,2 % au seuil de  $10^3$  ufc.mL<sup>-1</sup>, de plus, sa performance diagnostique n'est pas meilleure lorsque cet examen est réalisé sous fibroscopie, ce qui a rendu encore plus intéressante cette technique auprès de nombreuses équipes de réanimation [73]. Le contrôle de sa bonne

réalisation technique est encore plus difficile, en particulier sa trachéobronchique haute. De plus, du niveau de distalité du KT va dépendre le seuil de positivité retenu pour l'interprétation des résultats bactériologiques des PBDP réalisés à l'aveugle.

Une étude d'évaluation de la technique du prélèvement bronchique distal protégé à l'aveugle par cathéter en réanimation a permis de montrer que près d'un quart des PBDP effectués par le personnel infirmier de réanimation pouvaient être techniquement incorrects car non distaux. Ce risque doit certainement être pris en compte dans l'interprétation des résultats microbiologiques des PBDP et doit-nous inciter à ne pas hésiter de renouveler le PBDP en cas de discordances clinico-bactériologiques. Ces résultats suggèrent non seulement l'intérêt de la rédaction de protocoles écrits, mais également l'importance d'évaluer les gestes techniques les plus courants et de contrôler régulièrement leur bonne réalisation [75].

✓ **Méthodes microbiologiques alternatives [76] :**

- Hémocultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse).
- Culture positive du liquide pleural.
- Abscess pleural ou pulmonaire avec culture positive.
- Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie,

- Méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire), validées par des études de niveau de preuve élevé.

✓ **Autres études [76]:**

Examen bactériologie des crachats ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques.

Dans notre étude, le prélèvement distal protégé était le seul à prendre en considération, pour poser le diagnostic de PN : 78.9% des prélèvements étaient positifs.

## **IV. Traitement :**

Le traitement des PAVM demeure compliqué par l'influence respective de 3 facteurs : la disponibilité de nouveaux agents anti-infectieux, le développement de la résistance des micro-organismes et la volonté des cliniciens d'utiliser des thérapeutiques ayant un rapport cout-efficacité raisonnable [76].

la grande majorité des PAVM étant due à des bactéries, une antibiothérapie empirique ou mieux probabiliste orientée par le terrain, l'écologie microbiologique locale, l'examen direct ou la culture des prélèvements respiratoires systématiques, doit être instaurée dès qu'il y a suffisamment d'arguments cliniques et paracliniques (réunis éventuellement dans un score comme le CPIS) présents pour suspecter une pneumopathie [76].

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste pour une PN dépend du risque d'infection à BMR et de la survenue précoce ou tardive de l'infection [4].

Plusieurs études observationnelles ont montré que l'initiation d'une antibiothérapie d'emblée appropriée était associée à une réduction de la mortalité chez les patients suspects de pneumopathies [77].

**Tableau 10:** Antibiothérapie probabiliste recommandée dans les PN en cas d'infection tardive ou de suspicion d'infection à BMR [4].

Germe suspecté	Antibiothérapie recommandée
----------------	-----------------------------

*Pseudomonas aeruginosa*

-Céphalosporine antipseudomonas (céfépime ou ceftazidime 2 g/8 h)

**Ou**

carbapénème antipseudomonas (imipénem 500 mg/6 h ou 1 g/8 h ou méropénem 1 g/8 h)

**Ou**

-bêtalactamine/inhibiteur des bêtalactamases (pipéracilline/tazobactam 4,5 g/ 6 h)

Plus fluoroquinolone antipseudomonas (ciprofloxacine 400 mg/8 h ou lévofloxacine 750 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>)

**Ou**

-Aminoside (Amikacine, Gentamicine ou Tobramycine)

Plus linézolide 600 mg/12 h ou vancomycine 15 mg kg<sup>-1</sup> 12 h

Le choix entre mono- ou bithérapie antibiotique n'est argumenté que par très peu d'études. La dernière conférence de consensus émanant de l'ATS propose d'instaurer une double antibiothérapie empirique à large spectre si des facteurs de risques faisant suspecter l'implication de bactéries multirésistantes sont présents [78] et une monothérapie antibiotique à spectre étroit dans les autres

cas [76]. Ce choix de traitement doit aussi prendre en compte une antibiothérapie récente reçue par le patient. Le délai avec lequel est initiée cette antibiothérapie est aussi un facteur de risque de pronostic défavorable. L'étude d'Iregui et al a montré qu'un délai de 24 heures ou plus pour débiter une antibiothérapie, après que les critères de PNAM soient identifiés, est liée à une augmentation de la durée de séjour et un surcout [76,79].

Ainsi, la récente stratégie proposée par Michel et coll. [80], associant deux AET par semaine aux résultats du LBA, permettait la prescription d'une antibiothérapie adéquate dans 83 % des cas selon les recommandations thérapeutiques françaises et dans seulement 68 % des cas selon celles de l'American Thoracic Society [4].

Après le début de traitement, il est nécessaire d'effectuer une évaluation clinique soigneuse de la réponse au traitement. Une détérioration rapide ou l'absence d'amélioration après 72 heures de traitement probabiliste impose une réévaluation systématique. Il faut en effet souligner que l'absence de réponse à un traitement empirique peut être liée à une cause infectieuse non bactérienne, notamment virale, à une cause infectieuse extrapulmonaire ou à l'absence de problème infectieux (par exemple au cours de la phase de fibroproliférative du SDRA), imposant une démarche diagnostique agressive, qui peut aller jusqu'à la biopsie pulmonaire[76].

En cas d'évolution favorable, la désescalade thérapeutique est indispensable dès que l'antibiogramme est connu et semble fiable. Il est aussi nécessaire de savoir arrêter une antibiothérapie rendue inutile par la négativité des prélèvements microbiologiques si l'état clinique du patient est satisfaisant [4,62].

Le traitement anti-pyocyanique, si celui-ci doit être instauré, sera nécessairement une bi-antibiothérapie par voie intraveineuse associant une beta-lactamine anti-pseudomonas (ticarcilline-acide clavulanique, piperacilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, aztreonam, imipénème) à un aminoside, voire la ciprofloxacine en cas d'insuffisance rénale. Dès obtention d'une documentation microbiologique, il conviendra de réadapter l'antibiothérapie sans négliger la déescalade thérapeutique (par exemple, les souches sauvages de *P aeruginosa* sont sensibles à la ticarcilline sans inhibiteur de bêta-lactamines) [4].

L'aztreonam est un inhibiteur puissant de ampC, bêta-lactamase chromosomique constitutionnelle produite à bas niveau par les souches sauvages, mais dont la surpression est l'un des principaux mécanismes de résistance aux bêta-lactamine (cefepime, pour en restaurer l'activité sur des mutants dérégulés résistants [81].

L'effet antibactérien de diverses combinaisons d'antibiotiques a été évalué pour déterminer des options thérapeutiques de souches multirésistantes. Les associations aztreonam-amikacine, piperacilline-ceftazidime-amikacine et ceftazidime-aztreonam-amikacine se sont avérées particulièrement efficaces in vitro [81, 82,83]. Au total, la ceftazidime, l'aztréonam et les aminosides ont un intérêt réel et contribuent à une diminution de la mortalité dans les infections à *P aeruginosa* multirésistant [84].

Des associations incluant un carbapénème et une fluoroquinolone ont été évaluées sur 32 bacilles pyocyaniques multi-résistants [85]. Une synergie entre le méropénème et la ciprofloxacine a été observée sur 2 souches, entre l'imipénème et la ciprofloxacine sur une seule ; la lévofloxacine n'était, quant à elle, synergique avec aucun des carbapénèmes.

L'émergence et la diffusion au niveau hospitalier de souches multirésistance, et a fortiori la totorésistance a eu pour conséquence de relancer l'intérêt pour la colistine [86]. Quelques études réalisées in vitro ont analysé les effets de diverses associations dont colistine-rifampicine qui présentait un effet synergique sur 2 des 5 souches multi résistantes sélectionnées), colistine-méropénème, colistine-doxycycline ou colistine-azitromycine présentaient une synergie partielle, un effet additif ou indifférent [87].

L'activité bactéricide (à la 24<sup>ème</sup> heure) de la colistine serait potentialisée en présence de ceftazidime mais non de ciprofloxacine chez des souches hautement résistantes à ces produits [88]. La plupart de traitements proposés dans le cadre des infections à *Pseudomonas* totorésistants font intervenir la colistine. D'après les données de la littérature, la colistine semble apporter un avantage thérapeutique en termes de mortalité et/ou d'évolution favorable dans les infections à bacille pyocyanique multirésistants par rapport aux autres antibiotiques, mais sa toxicité rénale antérieurement considérée comme un frein à son utilisation parait, dans le balance bénéfice-risque, acceptable et nécessite une adaptation posologique dans l'insuffisance rénale et il faut souligner d'une part qu'aucune étude n'indique le nature des schémas anti-infectieux hors colistine, et d'autre part qu'il s'agit d'étude non randomisées [89,90,91].

Actuellement, de nombreuses recherches se focalisent sur un système de communication bactérienne appelé quorum sensing, ce système contrôle une grande majorité des facteurs de virulence de *Pseudomonas*. La connaissance de ce «langage »est primordiale, l'inhibition du quorum sensing pourrait être une nouvelle cible thérapeutique [92].

Le quorum sensing (QS) est un système de communication entre les bactéries reposant sur la diffusion de petites molécules au travers des membranes bactériennes. Ce langage leur permet de coordonner leur comportement vis-à-vis d'un environnement. Ainsi, lorsque la densité bactérienne augmente, la quantité de ces molécules croît jusqu'à atteindre un seuil déclenchant l'activation ou la répression de certains gènes chez l'ensemble des bactéries. Chez *P aeruginosa*, coexistent deux principaux systèmes de QS, lasR–lasI et rhlR–rhlI. Les deux molécules diffusibles principales appartiennent à la famille des acylhomosérines lactones (AHL), C12-HSL et C4-HSL, elles sont synthétisées par leur enzyme respective LasI et RhlI. Elles vont ensuite se fixer sur leur récepteur protéique respectif LasR et RhlR. La liaison de l'AHL à son récepteur protéique forme un activateur transcriptionnel permettant ainsi l'activation de nombreux gènes : 6 à 10 % du génome est régulé par le QS. Parmi ces gènes

figurent ceux impliqués dans la virulence. La pathogénicité du QS a été démontrée sur différents modèles animaux. De nouvelles thérapeutiques

bloquant le QS semblent prometteuses. Compte tenu de la signalisation complexe du QS, de multiples voies d'inhibition sont possibles. Ces inhibiteurs ont un mode d'action différent des antibiotiques et n'entraînent pas, en principe, de résistance. Les furanones empêchent l'expression de nombreux gènes de virulence sous la dépendance du quorum sensing. Les données expérimentales animales sont encourageantes [92].

#### ➤ **La voie d'administration :**

La voie d'administration recommandée est la voie intraveineuse, relayée lorsque la réponse au traitement est satisfaisante, par la voie orale ou entérale

dés que celle-ci est disponible et que les molécules sont compatibles et la voie d'administration par aérosols comme traitement complémentaire en cas de bacilles à Gram négatif multi résistants, si l'antibiothérapie systémique semble insuffisante [4,76].

➤ **Durée de traitement :**

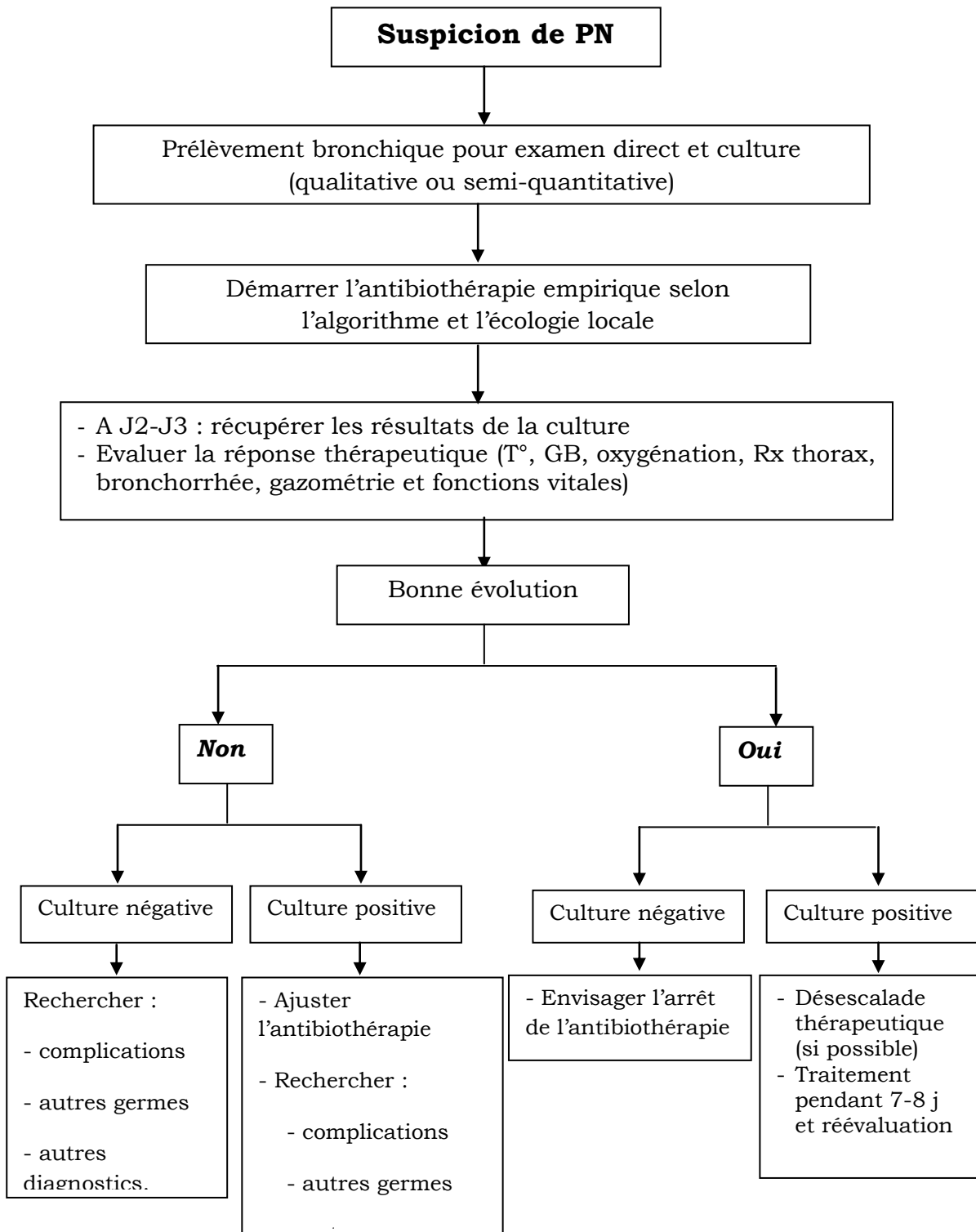
En cas d'antibiothérapie initiale appropriée, la durée du traitement des PN, classiquement de 14 à 21 jours, semble pouvoir être réduite à 8 jours si l'évolution clinique s'avère satisfaisante. Cependant, cette réduction de la durée du traitement doit être probablement d'autant plus prudente que les germes en cause sont des bacilles à Gram négatif non fermentants (*P aeruginosa*, *Acinetobacter spp...*) [1, 93]

La durée de l'antibiothérapie dans les infections nosocomiales n'est jamais clairement définie. Jusqu'à présent, la durée de l'antibiothérapie est fondée sur la réponse clinique et le germe en cause. Les recommandations de l'American Thoracic Society et le Canadian Thoracic Society sont pour une antibiothérapie de courte durée de sept à dix jours lorsque le micro-organisme responsable de l'infection est sensible et pour une durée d'antibiothérapie plus prolongée de l'ordre de 14 à 21 jours quand l'infection est due à des bactéries multirésistantes [94,95].

En dépit des différences méthodologiques, tous les auteurs ont conclu qu'une courte durée de traitement est aussi efficace qu'une durée longue. En effet, tous les paramètres d'évaluation (mortalité, durée de séjour en réanimation, durée de séjour hospitalier) étaient comparables pour les deux durées de traitement. Cela en plus des avantages majeurs du traitement court,

que sont l'économie en antibiotique et la préservation de l'écologie de l'unité de soins intensifs [95].

## Stratégie de prise en charge proposée par l'ATS [4]



## V. Prévention :

Les établissements de santé doivent se doter d'une équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et de définir un programme annuel d'actions. Ils sont tenus de signaler aux autorités sanitaires et aux C-CLIN, les IN ayant un caractère rare ou particulier, du fait du micro-organisme en cause, de la localisation de l'infection, de la gravité, ou de leur liaison avec un dispositif médical ou une procédure exposant à un risque d'épidémie. Le programme national de lutte contre les infections nosocomiales s'articule autour de cinq grandes priorités :

- Adapter les structures et faire évoluer le dispositif de lutte contre les IN ;
- Améliorer l'organisation des soins et des pratiques professionnelles,
- Optimiser les recueils et l'utilisation des données de surveillance et du signalement des IN ;
- Mieux informer les patients et communiquer sur le risque infectieux lié aux soins ;
- Promouvoir la recherche sur les mécanismes, l'impact, la prévention et la perception des IN [96] ;

### A. Principales mesures conventionnelles non spécifiques:

Ces mesures ne sont pas spécifiques mais sont à recommander.

L'architecture du service doit être adaptée : chambres individuelles avec lavabo et distributeurs de savon. Le personnel doit être qualifié, en nombre suffisant et

bénéficiant de programmes de formation. Une surveillance de l'écologie de l'unité avec comparaison aux données locales, nationales et internationales doit être mise en place. Une politique d'hygiène de soins est indispensable (lavage des mains, porte des gants mesures, d'isolement des malades .....). L'utilisation des antibiotiques fait l'objet de protocoles consensuels en rapport avec les données actuelles de la science et tient compte des données écologiques locales [97].

## **B. Mesures conventionnelles spécifiques :**

### ***1 .Extubation :***

L'extubation la plus précoce possible est à promouvoir. Le non-recours à la ventilation invasive, et son remplacement par des techniques de ventilation non-invasive bien conduites permettraient une diminution du risque de PN [98] . Cependant, la ventilation au masque utilisée chez des malades ayant des troubles de la vigilance, des anomalies du carrefour aérodigestif, s'alimentant dans des conditions de surveillance imparfaites, n'est pas dénuée de risques de complications infectieuses pulmonaires. De même l'optimisation des modalités de sevrage permet de raccourcir la durée d'exposition au risque. Néanmoins, la réintubation a bien été identifiée aujourd'hui comme un facteur de risque d'acquisition d'une pneumopathie; la succession d'extubations et de réintubations est encore plus nuisible avec des risques d'inhalation et doit être évitée [99].

### ***2 .Circuits de ventilation :***

Les circuits des respirateurs doivent être stérilisés entre chaque patient et le système maintenu clos lors de la ventilation. Le changement du circuit se fait toutes les 48 heures selon les recommandations du CDC de 1994. Craven et collaborateurs ont démontré une réduction de PN avec les changements toutes les 48 heures [99].

### *1. Filtres et humidificateurs chauffants :*

Deux systèmes sont utilisés pour humidifier et réchauffer les gaz inspirés. D'une part, les humidificateurs chauffants remplis avec de l'eau stérile de préférence à l'aide d'un système clos [100]. D'autre part, les filtres échangeurs de chaleur et d'humidité. En termes de réduction de l'incidence des PNAVM, il n'existe pas de supériorité démontrée de l'une des deux méthodes mais il est préférable d'utiliser les échangeurs d'humidité en raison de leur simplicité d'utilisation, et d'une réduction du nombre de manœuvres à risque septique [99]. La fréquence de changement des filtres n'influence pas le risque de PN.

### *2. Aspirations oropharyngées et endotrachéales :*

En plus des soins habituels du carrefour aérodigestif qui sont sans aucun doute un élément majeur de la prévention des PN chez le malade ventilé artificiellement, certains auteurs ont proposé l'aspiration continue ou discontinue des sécrétions oropharyngées comme moyen de prévention. Cette aspiration a pour but d'éviter les micro-inhalations de sécrétions contaminées. Mahul et al ont montré chez 145 malades ventilés que l'aspiration manuelle toutes les heures des sécrétions stagnantes au-dessus du ballonnet grâce à une sonde d'intubation munie d'un orifice postérieur et d'un canal de drainage,

aboutissait à une diminution du taux de pneumonies (12,8 % contre 29,1 % dans le groupe non drainé) [99].

### *3. Kinésithérapie respiratoire :*

Le drainage des sécrétions bronchiques est une des mesures indispensables surtout en phase postopératoire. Une analgésie bien conduite est alors nécessaire pour permettre des séances de kinésithérapie efficace. En revanche, une sédation trop importante limitant les mouvements du patient est à proscrire [101].

### *4. Position demi assise :*

Elle permet de réduire le reflux gastro-oesophagien et le risque d'inhalation des sécrétions oropharyngées et gastriques. Trois études prospectives ont montré que le décubitus dorsal strict était un facteur de risque de PN [100]. Les malades ventilés doivent être maintenus en position semi assise surtout lors de l'alimentation entérale [102, 103].

### *5. Aspiration subglottique :*

Mahul et al. [104] ont montré que, sur une population de 145 patients intubés, l'aspiration manuelle toutes les heures des sécrétions stagnantes au-dessus du ballonnet aboutissait à une réduction du taux de pneumopathies (12,8 versus 29,1 % dans le groupe drainé ;  $p < 0,05$ ) ainsi qu'une prolongation du délai d'apparition de pneumopathie (16,2 versus 8,2 jours dans le groupe non drainé). Kollef [105] a montré en postopératoire de chirurgie cardiaque un allongement de la durée d'apparition de pneumonie chez les patients aspirés régulièrement (5,6 versus 2,9 jours).

## *6. Alimentation entérale :*

On sait que la mise en route d'une alimentation précoce en réanimation est bénéfique, mais elle augmente le reflux gastrique, le risque de micro-inhalation et favorise la colonisation gastrique [99]. Il semble également important de lutter contre une distension gastrique importante par diminution de la narcose et utilisation appropriée de stimulants de la mécanique gastrique.

Le nombre d'études est pour l'instant limité, et il n'y a pas de recommandation claire concernant la nutrition par sonde jéjunale, l'utilisation de prokinétique, l'acidification des produits de nutrition ou la nutrition entérale intermittente [98].

## *7. Prévention de l'ulcère de stress :*

De nombreuses études ont montré le lien direct entre pH gastrique et colonisation bactérienne de l'estomac [99]. L'utilisation de médicaments visant à prévenir l'ulcère de stress a été identifiée comme majorant le risque de pneumopathies nosocomiales. Craven et al. ont démontré dans une analyse multivariée que l'utilisation d'anti-H2 avec ou sans antiacides est identifiée comme un facteur de risque indépendant de PN [106]. L'utilisation de sucralfate comme agent protecteur ne paraît pas être associée au même risque, son effet étant indépendant du pH [98]. Cependant, on observe des résultats discordant en fonction des différentes études. Deux méta-analyses ont tenté de synthétiser l'ensemble des résultats. Tryba a évalué 9 études comparant le sucralfate aux anti-H2 et 10 études le comparant aux antiacides : le sucralfate est plus efficace que les anti-H2 et aussi efficace que les anti-acides pour prévenir l'ulcère de stress hémorragique. Il a également évalué le risque de PN en comparant 5 études sucralfate versus anti-H2, et 4 études sucralfate versus anti-acides : dans

les deux études le sucralfate minimise le risque de pneumopathie [106]. En conclusion, en considérant le risque de PN, il paraît raisonnable de limiter l'emploi d'une prophylaxie de l'ulcère de stress aux seuls malades ayant un véritable risque hémorragique, et dans ce cas d'utiliser le sucralfate sauf en situation de très haut risque hémorragique où les anti-H2 semblent devoir être préférés [98].

### ***8. Décontamination digestive sélective : [99]***

La décontamination digestive sélective associée à l'administration d'un traitement antibiotique court par voie intraveineuse est une méthode qui semble réduire l'incidence des PN, elle est loin d'être recommandée de façon systématique, en partie en raison du risque d'augmentation des résistances bactérienne à long terme.

### ***9. Stratégie de la prescription des antibiotiques [107] :***

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes, et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

Ces recommandations ont pour objectif le bon usage des antibiotiques, et plus particulièrement de faciliter au sein des établissements de santé la mise en place de stratégies d'antibiothérapie les plus efficaces et permettant de prévenir L'émergence des résistances bactériennes : elles correspondent à l'actualisation

des recommandations publiées en 1997 par l'Anaes sur « le bon usage des antibiotiques à l'hôpital »

Différentes techniques permettent, surtout quand elles sont associées, d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie :

- Rédaction et utilisation, en fonction des types d'infections, de protocoles facilement accessibles issus de recommandations.

- Listes d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (comportant des renseignements cliniques et/ou bactériologiques simples, par exemple l'antibiogramme) ;

- Appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains antibiotiques ;

- Utilisation de systèmes informatiques d'aide à la prescription des antibiotiques comportant en particulier des aide-mémoires (*reminders*), des liens avec les recommandations, des informations sur les résistances bactériennes, des alertes prenant en compte les protocoles de service et les particularités du patient, elle permet l'ajustement de l'antibiothérapie (arrêt, désescalade, maintien d'une association, changement d'antibiothérapie ou de modalités d'administration, etc.)

- Limiter une classe d'antibiotique, limiter la durée du traitement et établir une rotation des antibiotiques peuvent effectivement apporter une solution.

## ***10. Antibioprophylaxie [99] :***

L'utilisation d'une antibiothérapie systémique dans la prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique n'a pas été évaluée spécifiquement, mais les travaux conduits depuis 40 ans dans la prévention des

pneumopathies nosocomiales sont négatifs. Plusieurs auteurs ont utilisé une antibiothérapie locale, endobronchique, pour tenter de réduire les taux de PN. Les résultats sont décevants, même si quelques données favorables ont été observées avec la polymixine B ou la colimycine intratrachéales. En tout état de cause, l'utilisation en routine d'une prophylaxie endobronchique ne peut être recommandée.

La prévention des PN survenant chez les malades ventilés artificiellement nécessite de prendre en compte des facteurs très nombreux et très variés. De nombreuses mesures prophylactiques ont donc été proposées dans cette situation, mais peu ont été réellement évaluées, et les résultats observés alors sont généralement décevants.



*Conclusion*

*Paeruginosa* remplit toutes les conditions pour demeurer longtemps un pathogène «à problème », par sa virulence, sa prédilection pour les patients fragiles, ses multiples mécanismes de résistance, et son adaptabilité à l'hôte, à l'environnement et aux traitements du fait de son génome [108]. Malgré la mise en place souhaitable de mesures de prévention, il est probable que nous aurons longtemps à faire face à ce pathogène pour lequel le traitement d'une efficacité certaine s'amenuise au fur et à mesure de notre utilisation d'un arsenal antibiotique ne sont renouvelant qu'au ralenti. La concentration de l'industrie pharmaceutique, le caractère coûteux de la recherche et développement dans le secteur antibiotique, la faible rentabilité des nouvelles méthodes génomique de screening d'activité antibiotique et surtout la difficulté de développer des essais cliniques permettant d'obtenir une indication phare rentable d'un antibiotique ont entraîné un désinvestissement de l'industrie pharmaceutique et des perspectives pauvres en innovation antibiotique.99 le rapport «Bad bugs, no drugs» de l'Infection Diseases Society of America, classant *Pseudomonas aeruginosa* dans sa liste des bactéries posant le plus de défis, était dès sa diffusion en 2004 destinés à faire prendre conscience aux pouvoirs publics de ce problème et faire pression sur l'industrie [108] De ce fait, il est très improbable de voir apparaître de nouveaux antibiotiques dirigés contre les souches multirésistantes, dont *P aeruginosa*, pour les cinq années.

Dans ce contexte, c'est probablement vers d'autres thérapeutiques innovantes qu'il faudra se tourner. La vaccinologie anti-pyocyanique représente un domaine de recherche en plein essor avec des essais cliniques en cours [109] et la majorité des thérapeutiques ciblant les mécanismes de virulence de *P aeruginosa* sont apparentés. Une autre voie thérapeutique possible est celle

d'utiliser les propriétés antibactérienne des bactériophages. la voie thérapeutique connaissant actuellement un regain d'intérêt des adjuvants thérapeutiques très spécifique comme des inhibiteurs des pompes à efflux qui permettraient des diminutions de doses ou restauration de sensibilités sont actuellement en développement [110]. La voie thérapeutique connaissant actuellement le plus grand essor est celui des peptides antimicrobiens et de synthèse ribosomique RAMPs apparentés aux défensines de l'immunité innée. Toutefois, comme pour les antibiotiques, l'émergence de résistance n'est pas exclue et pourrait présenter le danger extrême d'entraîner une résistance à une composante de notre immunité [111].



**Titre** : Les pneumopathies nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* étude rétrospective à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed v de rabat (2007-2008)

**Auteur** : MAHTAR Hasnaa

**Mots clés** : Pneumopathies , nosocomiales, Antibiorésistance, *Pseudomonas aeruginosa* , Réanimation.

### **RESUME**

Les pneumopathies nosocomiales représentent la principale cause d'infection nosocomiale sévère en réanimation. Malgré les progrès de l'antibiothérapie, des techniques de suppléance et la mise en œuvre de mesures préventives, les pneumopathies nosocomiales représentent encore l'une des principales causes de morbidité, de mortalité et du coût de soins important. Leur épidémiologie est variable selon le moment de survenue. Précoces, elles sont dues à des bactéries de type communautaires. Tardives, elles peuvent être secondaires à des bactéries résistantes. Au total *Pseudomonas aeruginosa* est responsable d'environ 20 % des bronchopneumopathies chez les patients ventilés (VAP) et de mortalité plus importante (60 à 70 %) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%). Cette bactérie opportuniste se distingue des autres espèces sévissant à l'hôpital par sa pathogénicité relativement important à l'égard des sujets immunodéprimés et sa résistance à de nombreux antibiotiques.

Le diagnostic de pneumopathie nosocomiale se basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et bactériologiques.

Le traitement probabiliste doit être adapté à la sensibilité des microorganismes suspectés, une antibiothérapie inadaptée étant un facteur de surmortalité.

Cette étude rétrospective portait ainsi sur 578 Prélèvements Distaux Protégés (PDP) émanant des malades hospitalisés en réanimation chirurgicale et médicale durant la période 2007-2008. 480 PDP étaient positifs, soit une incidence de 83%. Les germes isolés étaient essentiellement des bacilles Gram négatives (71.18%), avec en tête *Acinetobacter baumannii* (32.35%) suivi par *P aeruginosa* (25%).

Nos résultats montrent que la fréquence de ces souches est augmenté de façon inquiétante et leur émergence représente un sérieux problème thérapeutique et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien de l'hôpital et l'application stricte des mesures d'hygiène.

**Title:** Nosocomial pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* retrospective study at the Military Hospital Instruction Mohammed V of Rabat (2007- 2008)

**Author** : MAHTAR Hasnaa

**Raporter** : Pr. SEKHSOKH Yassine

**Key-words** : Pneumonia, Nosocomial, *Pseudomonas aeruginosa* , Antibioresistance, Resuscitation

### **SUMMARY**

Nosocomial pneumonia is the leading cause of severe nosocomial infection in intensive care. Despite advances in antibiotic therapy, substitution techniques and implementation of preventive measures, nosocomial pneumonia still a major cause of morbidity, mortality and cost of care important. Their epidemiology is variable depending on the time of occurrence. Early, they are due to bacteria-like community. Late, they may be secondary to resistant bacteria. A total of *Pseudomonas aeruginosa* is responsible for approximately 20% of pulmonary ventilated patients (VAP) and higher mortality (60 to 70%) than that associated with other bacterial species (20 to 50%). This bacterium is unique among opportunistic species rampant in the hospital by its relatively large pathogénicité against immunocompromised and its resistance to many antibiotics.

The diagnosis of nosocomial pneumonia is based on a set of clinical, biological, radiological and bacteriological.

The probabilistic treatment should be tailored to the sensitivity of microorganisms suspected, antibiotics are inappropriate factor mortality.

This retrospective study of 578 samples and distal Protected (PDP), from hospitalized patients in surgical and medical intensive care unit during the period 2007-2008. 480 PDP were positive, an incidence of 83%. Germs isolated were primarily Gram-negative (71.18%), led by *Acinetobacter baumannii* (32.35%) followed by *Pseudomonas aeruginosa* (25%).

Our results show that the frequency of these strains has increased alarmingly and their emergence represents a major therapeutic and epidemiological problem, hence the necessity of establishing a system for monitoring the microbial environment of the hospital and strict implementation of hygiene measures.

**العنوان** : الإلتهابات الرئوية الاستشفائية لبسودومناس ايغجنوزا دراسة الأثر الرجعي بالمستشفى العسكري محمد الخامس لسنة (2007-2008)

**الكاتبة** : حسناء محطار

**الأستاذ الموجه** : سخسوخ ياسين

**الكلمات الأساسية** : التهاب الرئة, استشفائية, لبسودومناس ايغجنوزا , مقاومة المضادات الحيوية , الانعاش

### ملخص

يعد الالتهاب الرئوي لاستشفائي السبب الرئيسي في الإصابة بالالتهابات الحادة المكتسبة في المستشفى و خاصة في العناية المركزة, فعلى الرغم من التقدم في العلاج بالمضادات الحيوية، والتقنيات المعززة وتنفيذ التدابير الوقائية، لا تزال هذه الالتهابات تشكل سببا رئيسيا من أسباب الوفيات والمرضاة وارتفاع تكلفة العلاج

تتغير وبائية هذا المرض تبعا لزمان ظهوره أثناء الاستشفاء. ففي وقت مبكر من ذلك تتسبب بكتيريا من نوع طائفي في هذه الالتهابات. وقد تكون نتيجة للبكتيريا المقاومة في وقت متأخر .

في المجموع ; تعد بسودومناس ايغجنوزا المسؤولة عن حوالي 20 ٪ من الالتهابات الرئوية لدى المرضى الخاضعين للتنفس الاصطناعي وارتفاع معدل الوفيات بحوالي (60 إلى 70 ٪) مقارنة بالأنواع البكتيرية الأخرى (20 إلى 50 ٪). تتميز هذه البكتيريا الانتهازية و المتفشية في المستشفى عن باقي الأنواع الأخرى من البكتيريا بخاصيتها الممرضة جدا لدى الأشخاص ذوي المناعة المنخفضة ومقاومتها للكثير من المضادات الحيوية.

ويستند تشخيص الالتهاب الرئوي الاستشفائي على سلسلة من المعطيات السريرية والبيولوجية والإشعاعية .

يجب أن يكون العلاج المحتمل فعاليته منضبطا مع البكتيريا المشتبه فيها وقد يكون العلاج بالمضادات الحيوية الغير الفعالة عاملا أساسيا في ارتفاع معدل الوفيات. هذه الدراسة للأثر الرجعي ل578 عينة من وحدة العناية المركزة الجراحية و الطبية خلال فترة 2007-2008، من بين هذه العينات 480 كانت ايجابية أي ما يعادل 83 ٪ و قد تم عزل الجراثيم حيث تمثل العصيات السلبيه الغرام71,18% مع سيادة أسينيتوباكتير بوماني 32,35% تليها بسودومناس ايغجنوزا 25% .

أظهرت النتائج المحصل عليها أن وتيرة هذه السلالات في ارتفاع مهول وظهورها يمثل مشكلة رئيسية علاجية ووبائية، وبالتالي الحاجة لإنشاء نظام للرصد البيئي في المستشفى والتطبيق الصارم لتدابير النظافة.

A decorative frame with a green border and a wavy green ribbon. The ribbon is adorned with clusters of red roses and small purple flowers at the top and bottom corners. The word "Bibliographie" is centered within the frame in a red, italicized serif font.

*Bibliographie*

1. **Dahyot C, Laksiri L, Mimoz O.** Pneumopathies nosocomiales. Les Essentiels **2005** : 527- 32.
2. **Bosseray A, Micoud M.** infections nosocomiales. Maladies infectieuses **2000**; 8-001-F-10 : 8p
3. **Garnier F, Albanèse G, Martin C.** Prise en charge des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **2006**; 25 : 761-72
4. **Girault C, Tamion F, Beduneau G.** Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation. Revu des Maladies Respiratoire **2006**; 23 : 4S27-4S43
5. **Bertelot P, Grattard .F, Mallaval F O and al.** Epidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Pathologie biologie **2005**; 53:341-48
6. **Talon D, Bertrand X.** Sévère infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In: Hauser, Rello, editors. Severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Kluver publisher **2004**; 115–25
7. **Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H and al.** Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale .Médecine et maladies infectieuses **2006** ; 36 : 104-99
8. **Jeannot K, Plesiat P.** Therapeutic implications of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. La lettre de l'infectiologie, **2005**;7
9. **Navon-Venisia S, Ben Ami R, Cameli Y.** Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting.Curr.Opin.Infect.Dis **2005**;18-306

- 10. Floret N, Bertrand X, Thouverez M et al.** Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ? Pathologie Biologie **2009**; 57 : 9-12
- 11. Poly MC, Martin CI, Bingen E.** Bactériologie médicale technique usuelle **2007**
- 12. Lilburn G, George M, Garrity Julia A et al.** Taxonomic outline of the prokaryotes Bergey's manual of systematic bacteriology, second edition **2004**
- 13. Nauciel C, Vildé L.** Bactériologie médicale, 2<sup>ème</sup> édition **2005**
- 14. Montil H, Avril L, Dabernat H et al.** Bactériologie clinique 2<sup>ème</sup> édition **1992**
- 15. Eyquem A, Alouf J, Montagnier L.** Traité de microbiologie clinique : deusièmes mises à jour et compléments **2003** ;238
- 16. Gellen-Dautremer J.** Bactérimie à *Pseudomonas aeruginosa* en médecine interne revue rétrospective de 51 épisodes, thèse de doctorat en Médecine à Paris **2007**
- 17. [www.ehagroup.com/resources/pathogens/pseudomonas-aeruginosa/](http://www.ehagroup.com/resources/pathogens/pseudomonas-aeruginosa/).**
- 18. Carpentier JP, Morillon M, Petrognani R et al.** Infections à bacille pyocyanique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale , Maladie infectieuse **2003** : 8-025-B-50 :23p
- 19. Stover CK et al.** Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAOL, an opportunistic pathogen. Nature **2000**; 406(6799):959-64
- 20. Yala D, Merad A S, Mohamedi D et al.** Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb **2001** ; 91: 5-8

21. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé, Recommandations, Haute Autorité de Santé **2008**
22. **Guillemot D, Leclerq R.** Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne. *Méd Mal Infect* **2005**; 35: 212-20
23. **Courvalin P.** la Résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaison de mécanismes biochimiques et génétiques bulletin Académique France.**2008**
24. **Pinchon TM.** Consommation d'antibiotiques et profils de sensibilités de quelques micro-organismes dans un centre hospitalier général. *Méd.Mal. Infect.* **1993**; 23: 360- 66.
25. **Khairane I.** pneumopathie nosocomiales d'origine bactérienne en réanimation a propos de 265 PDP à H.S.R (2001-2004): Pharmacie. H.S.R **2005**, Thèse n° 10 : 68 -103
26. **Ben Abdallah H, Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A et al.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Médecine et maladies infectieuses* **2008** ; 38 : 554– 56
27. **Wolf M.** En pratique clinique quand décide-t-on de traiter une pneumopathie nosocomiale en réanimation communication des experts : réan; soins inten; *Med. Urg* **1990**; 2 : 1-123
28. **Denis F.** Bactériologie des infections nosocomiales *Agressologie* **1989**; 27 : 1121- 122
29. **Allouachiche B, Boseli E.** Traitement des pneumopathies nosocomiales en réanimation chirurgicale : un choix raisonné. *Mapar* **2005** : 184- 93.
30. **Sinnave C :** Imipinème ou Méropénème quel est le meilleur choix pour l'infection pour les infections à *P aeruginosa*. *Médecine et maladie infectieuses* **2003** ; 33 n°11: 579- 83

- 31. Cavallo J.D, Leblanc F, Fabre R et al.** Surveillance de la sensibilité de *P aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines : étude GERB 1999. *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 534-39.
- 32. Livermore DM.** multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34 :634-40
- 33. Nicolas-Chanoine MH, Cavallo JD, Fabre R et al.** Thabaut A Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance in 1310 strains of *Pseudomonas aeruginosa* :a French multicenter study (1996). *J Antimicrob chemother* 2000;46:133-36
- 34. Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R et le groupe d'étude de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêtalactamines(GERP B).** Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotique en France et distribution des mécanismes de résistance au bêta-lactamines : étude GERP B1999 ; *pathool.Biol* 2001, 49 :534-39
- 35. Lister PD,Gradner VM,Sanders CC.** Clavulante induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase et physiologically revelant concentrations the antibacterial activithy of ticarcillin. *Antimicrobien Agents chemother.*1999;43:882-89
- 36. Okamoto K, Gotosh N, Nishinoic T.** Extrusion of penem antibiotics by multicomponent efflux systems MexAB-OprM, MexCD-OprJand MexXY-OprMof *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents chemother* 2002;46:2696-699
- 37. Cavallo JD, Plésiat P, Couetdic G et al .**Mechanisms of beta-lactam resistant in *Pseudomonas aeruginosa* :prevalence of OprM

overproducing strains in a French multicenter study (1997).J  
Antimicrob chemother **2002**;50:1039-1043

- 38. Senda K, Arakaw Y, nakashima K et al.** Multifocal outbreaks of metallo-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents chemother **1996**;40:349-53
- 39. Anonymes.** The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms. Combined results of survey in eight regions of the world. the aminoglycoside resistance study groups. J Chemother **1995**;7:17-30
- 40. Jarno P et al.** Données de la surveillance épidémiologique de *Pseudomonas aeruginosa* dans les établissements de soins du Nord-Pas-de-Calais en 2007. Médecine et maladies infectieuses **2008** ; 38 :S148-S149
- 41. Gouin F, Velly L.** Epidémiologie des résistances bactériennes et place de l'écologie locale. Ann Fr d'Anesth Réa **2004**; 23 : 615- 21.
- 42. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S et al.** substrate spécifique of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent chemother **2000** ; 44 :3322-327
- 43. Groupe d'étude de la résistance de *P aeruginosa* aux bétalactamines (GERPB).** Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* en France de 1994 à 1998. *Lettre Infect* **2000** ; 15 : 18-23
- 44. Schülin T.** In vitro activity of the aerosolized agents colistin and tobramycin and five intravenous agents against *Pseudomonas*

*aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients in southwestern Germany. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 49: 403-6

45. Organisation mondiale de la santé-Genève. Endiguer la résistance aux antimicrobiens. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments **2005**:1- 6.
46. **Trémolières F, Bernard L, Cavallo J et al.** Faut-il développer de nouveaux antibiotiques ? *Méd Mal Infect* **2005**; 35 : 79-86.
47. **Verwiji PE, Meis**
48. **JF, Christmann V et al.** Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in preterm infants associated with contaminated tap water. *Epidemiol Infect* **1998**;120(3):251-7
49. **Berrouane YF, McNutt LA, Buschelman BJ et al.** outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a Whirlpool bathtub. *Clin Infect Dis* **2000**;31(6):1331-7
50. **Schelenz S, French G.** An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contamination of bronchoscope and endoscope washer -disinfector. *J Hosp Infect* **2000**;46(1):23-30
51. **Gravel D, Sample ML, Ramotor K et al.** Outbreak of *Burkholderia cepacia* in the adult intensive care unit traced to contaminated indigo-carmine Dye. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23(2):103
52. **Matrician L, Ange G, Burns S et al.** outbreak Nosocomial of *Burkholderia cepacia* infection and colonization associated with intrinsically contaminated mouthwash. *Infect Control Epidemiol* **2000**;21(11):739-41

- 53. Foca M, Jakob k , Wittier S et al .**Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. N Engl Med **2000**;343(10): 695-700
- 54. Moolenaar RL, CrutcherJM, Sain Joaquin et al.** A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? Infect Control Epidemiol **2000**;21(2):80-5
- 55. Bertelot P, Grattard .F, Mahul 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
- 56. Bertrand X, Blasco G, Belle E et al.** Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **2003** ; 22 :505-9
- 57. Talon D, Thouverez M, Bertrand X.** Nosocomial infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Hygienes **2007**; 15: 1–10
- 58. Allouachiche B, Boseli E.** Traitement des pneumopathies nosocomiales en réanimation chirurgicale : un choix raisonné. Mapar **2005** : 184- 93
- 59. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al.** Early onset pneumonia. Risk factors and consequences in head trauma patients. Anesthesiology **2004**; 100: 234-9.
- 60. Dupont H, Mentec H, Sollet J, et al.** Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med **2001** ; 27 : 355-62.

- 61. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* **1998** ; 157 : 531-9
- 62. Papazian L et Brégeon F.** Pneumopathies nosocomiales. *Anesthésie-Réanimation* **1998** ; 36-984-A-16 : 1-11
- 63. Dombret M-C.** Pneumopathies nosocomiales chez le patient non immunodéprimé. *EMC-Pneumologie(1)* **2004** : 69-86.
- 64. Puisieux F :** pneumopathie nosocomiales de la personne âgé; hygiènes (Lyon) **2003** ; 11 : 53-8
- 65. Daren K, Deborah J, Cook lauren G et al.** The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically Ill patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* **1999**; 159(4): 1249-256.
- 66. Bluman LG, Mosca L, Newman N et al.** Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* **1998**; 113: 883-9.
- 67. Barie PS.** Importance morbidity and mortality of pneumonia in the intensive surgical care unit. *Am. J. Surg* **2000**; 179: 2S-7S.
- 68. Joseph P, Lynch hi MD, FCCP.** Hospital-acquired infections: realities of risks and resistance. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. *Chest* **2001**; 119(2): 2.
- 69. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al.** International conference for the development of consensus on the diagnosis and teatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* **2001**; 120: 955–70.

- 70. Dombret MD.** Pneumopathies nosocomiales chez le patient non immunodéprimé. EMC-Pneumologie **2004** : 69–86
- 71. Leal-noval SR, Marquez-vacaro JA, Garcia-curiel A et al.** Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. Crit. Care. Med **2000**; 28: 935- 40.
- 72. Jones RN, Sader HS, Beach ML.**Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (**1997-2001**).
- 73. Torres A, Ewig S.** Diagnosing ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med **2004** ; 350 : 433-5.
- 74. Fangio P, Rouquette-Vincenti I, Rousseau JM et al.** Diagnostic non invasif des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique : Comparaison entre le prélèvement distal protégé et l'aspiration endotrachéale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation **2002** ; 21 :184-92
- 75. Costa Y, Mimoz O, Karim A et al.** Etude comparative quantitative entre examen microscopique et culture des prélèvements pulmonaires distaux protégés. Méd Mal Infect **1996** ; 26, RICAI : 618-23
- 76. Giroult C, Saigne L, Jusserand D et al.** Evaluation technique du prélèvement bronchique distal protégé à l'aveugle par cathéter en réanimation .*Réan Urg* **1997**; 6 (6): 667-74
- 77. Donati YS, Papazian L.** Pneumopathie nosocomiale sous ventilation mécanique. Anesthésie-Réanimation **2008** : 36-984-A-16
- 78. Kollef MH :** Inadequate antimicrobial treatment :an important determinant of outcome for hospitalized patients . Clin Infect Dis **2000** ;31 :S131-8

- 79. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al.** Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* **2001**; 29: 1109-15.
- 80. Iregui M, Ward S, Sherman G et al.** Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* **2002**;122:262-8
- 81. Michel F, Franceschini B, Berger Pet al** .Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* **2005**; 127: 589-97
- 82. Faure K, Kipnis E, Guery B.** Pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*. *Mapar* **2007**:554-56
- 83. Lister PD, Sanders WE, Sanders CC.** Cefepime-aztreonam :A unique double beta-lactam combination for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother* **1998**;42:1610
- 84. Sader HS, Jones RN.** Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *pseudomonas aeruginosa* and *acinetobacter* ssp. *Int.J. Antimicrob. Agents* **2005**;25:380
- 85. Oie S, Uematsu T, Sawa A et al.** In vitro effects of combination of antipseudomonal agent against seven strains of multidrug- resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia : An antibiotic pharmacodynamic analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**; 52:668
- 86. Erdem I, Kaynar-Tascioglu J, Kaya B.** The comparison of in the vitro effect of imipenem or meropenem combined with ciprofloxacin or levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Int.J. Antimicrob. Agents* **2002** ;20:384

- 87. Aubron C, Rapp C, Parienti JJ et al.** Actualité de l'antibiothérapie inhalée dans les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*. Médecine et maladie infectieuse **2002** ; 32 :460-67
- 88. Timurkaynak F, Can F, Azap OK et al.** In vitro activities of non-Traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. Int .J. Antimicrob. Agents **2006**;27:224
- 89. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB et al.** Synergistic activity of colistin and ceftazidime against, multiantibiotic –resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob. Agents Chemother **2003**;47:905
- 90. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES et al.** Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob .Agents Chemother **2005**;49:3136
- 91. Linden PK, Kusne S, Coley K et al.** Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin.Infect.Dis **2003**;37:e154
- 92. Michalopoulos AS, Tsiodars S, Rellos K et al.** Colistin treatment in patient with icu-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: The renaissance of an old antibiotic. Clin. Microbiol.Infect **2005**;11:115
- 93. Le Berre R, Faure K, Nguyen S and al.** Une nouvelle cible thérapeutique pour *Pseudomonas aeruginosa* : Quorum sensing :a new clinical target for *Pseudomonas aeruginosa* . Médecine et Maladies infectieuses **2006** ; 36 :349-57
- 94. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al.** PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-

associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* **2003**; 290: 2588-98

- 95.** American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 171: 388–416
- 96.** Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H et al. Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique: comparaison entre sept jours et dix jours. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2009**; 28: 16–23
- 97.** Astagneau P, Gambotti L. Infections nosocomiales. *EMC* **2007** ; 4-0970
- 98.** Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: An evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* **2003**; 138: 494-501
- 99.** Fagon JY, Ract C, Novara A. Prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. *Réanimation* **2001**; 10 : 61-70
- 100.** Fourrier F, Cau-pottier E, Boutigny H et al. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med*, **2000**; 26: 1239-47
- 101.** Ntoumenopoulos G, Presneill JJ, McElholum M, et al. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* **2002**; 28: 850-6
- 102.** De lassence A, Ricard JD, Pigne E et al. Prévention des pneumonies nosocomiales chez les patients traités par ventilation invasive. *Rev. Pneumol. Clin* **2001**; 57(2): 79-89
- 103.** Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia the ATS

Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline Committee, October 2004

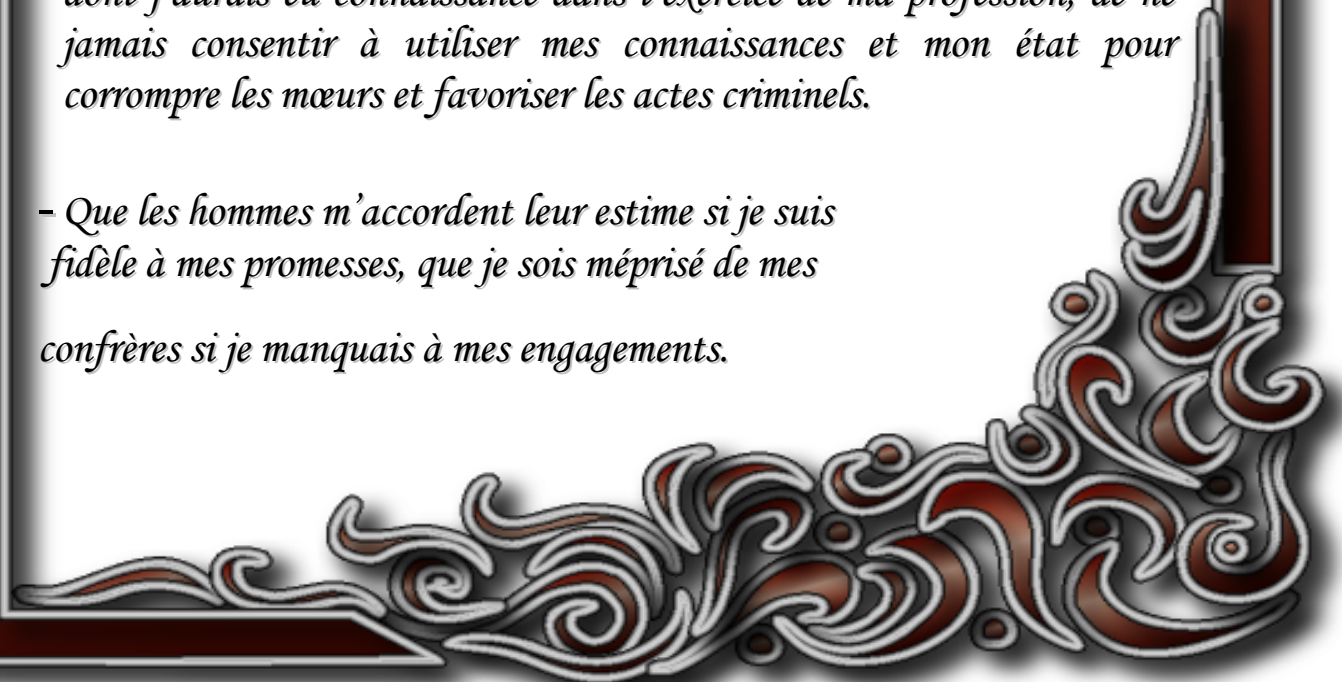
104. **Mahul P, Auboyer C, Jospe R, et al.** Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* **1992**; 18: 20-5
105. **Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM.** A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* **1999**; 116: 1339-46
106. **Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V et al.** Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation . *Am Rev Respir Dis* **1986**; 133: 792-6
107. **Tryba M.** Sucralfate versus antacids or H<sub>2</sub>-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* **1991**; 19 : 942-9
108. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Recommandations et grilles d'évaluation des pratiques professionnelles. *Médecine et maladies infectieuses* avril **2008**.
109. **Fox JL.** The business of developing antibacterials. *Nat Biotechnol* **2006**; 24:1521-28
110. **Talbot GH, Bradley J, Edwards JE et al .**Bad bugs need drugs:an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America.*Clin Infect Dis* **2006**;42:657-668
111. **Weinstein L.** Safety and immunogenicity of an oral inactivated whole-cell *Pseudomonas aeruginosa* vaccine administered to healthy human subjects.*Infect Immun* **2006**;74:968-74

- 112. Perron GG, Zasloff M, Bell G.** Experimental evolution of resistance to an antimicrobial peptide. *Proc Biol Sci* **2006**;273:251-56

## *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 humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne 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 -

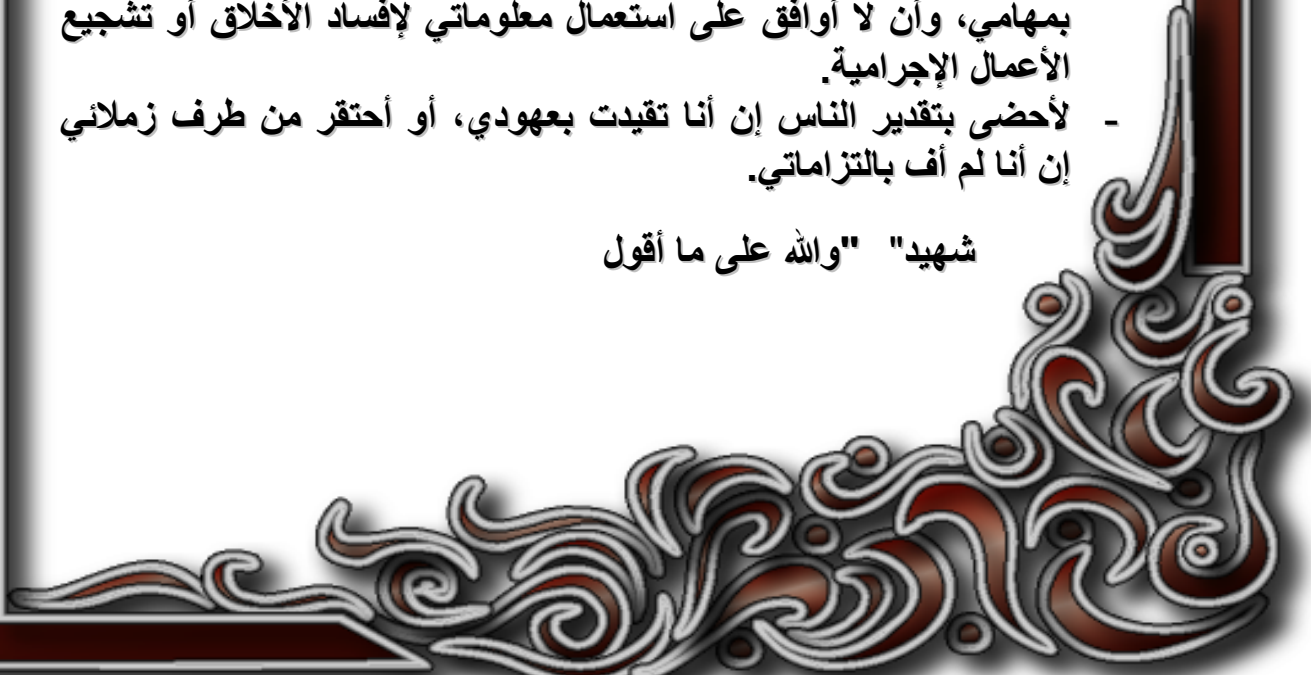
### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أخبر بالعلم والعظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما 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 والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى 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 طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي "والله على ما أقول"



الأمراض الرئوية الاستشفائية لبسودوموناس ايغجينوزا بالمستشفى  
العسكري الدراسي محمد الخامس الرباط  
قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

من طرفه

حسنا محطار

المزداة في: 18 ماي 1983

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب الرئة, استشفائية, لبسودوموناس ايغجينوزا مقاومة المضادات  
الحيوية, الانعاش

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: هشام ازندور

أعضاء

أستاذ مبرز في التخدير و الانعاش

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم