

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 196

**INFECTIONS A PSEUDOMONAS
AERUGINOSA EN REANIMATION :
EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES A TRAVERS LE TEMPS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Bouthayna MDERREG

Née le 15 Septembre 1989 à Oujda

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

IS CLES : Pseudomonas aeruginosa – Bactérie multirésistante – Réanimation – Humidificateur
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie

Mr. Y. SAKHSOKH

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur 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
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	: Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes	Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAoui Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

^Enseignants Militaires

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOU Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



À ceux qui me sont les plus chers

À ceux qui ont toujours cru en moi

À ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse



*A mon cher père
Mderreg Mostapha*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices déployés
pour notre éducation.*

*Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous et fournis
beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et nous pousser
de l'avant pour nous surpasser.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur
nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne le prix du
« Père Exemplaire ».*

*Je t'aime papoune et j'implore le tout puissant
pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*



A ma très chère mère

El Hadi Naima

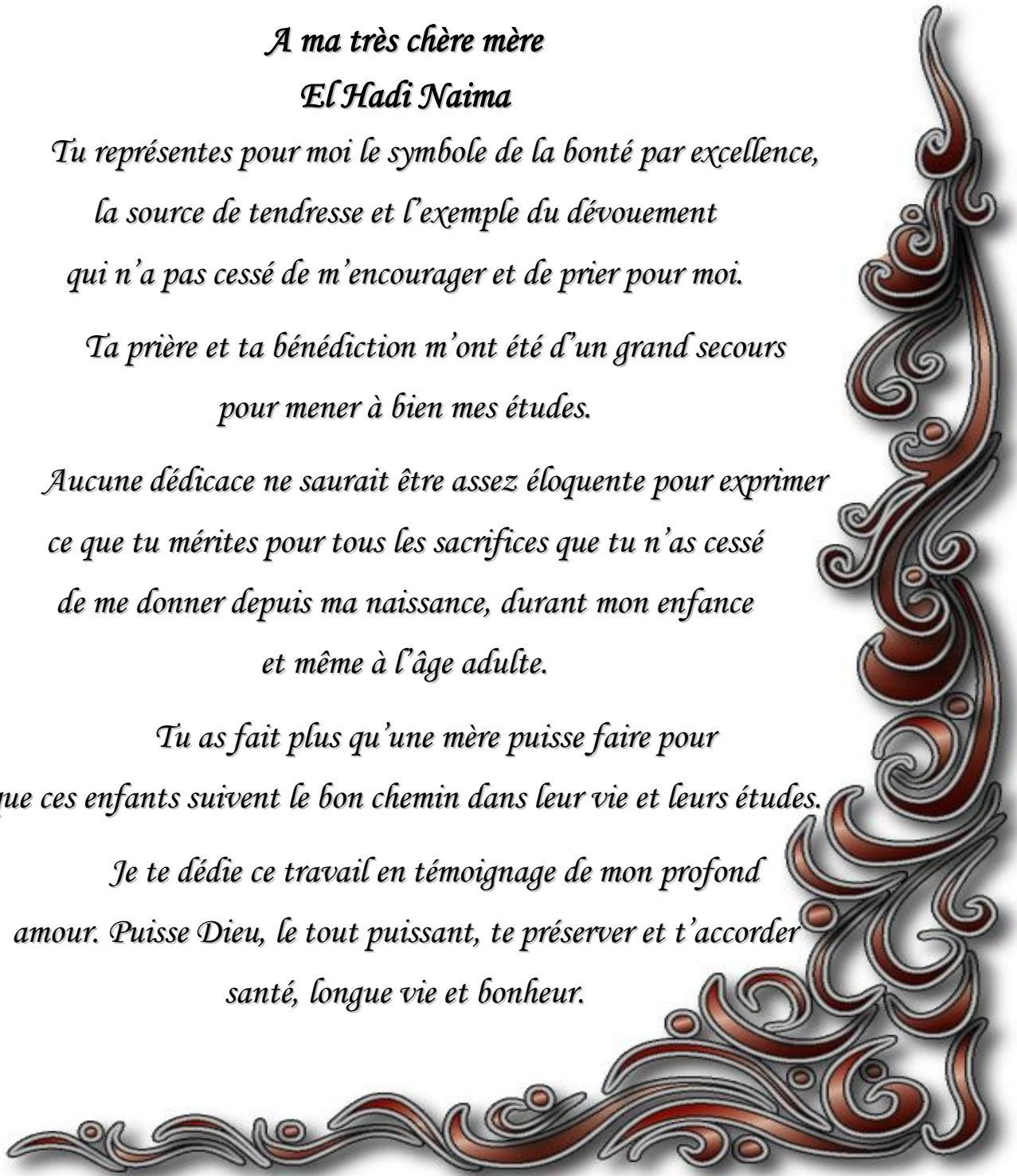
*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé
de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance
et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour
que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond
amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder
santé, longue vie et bonheur.*

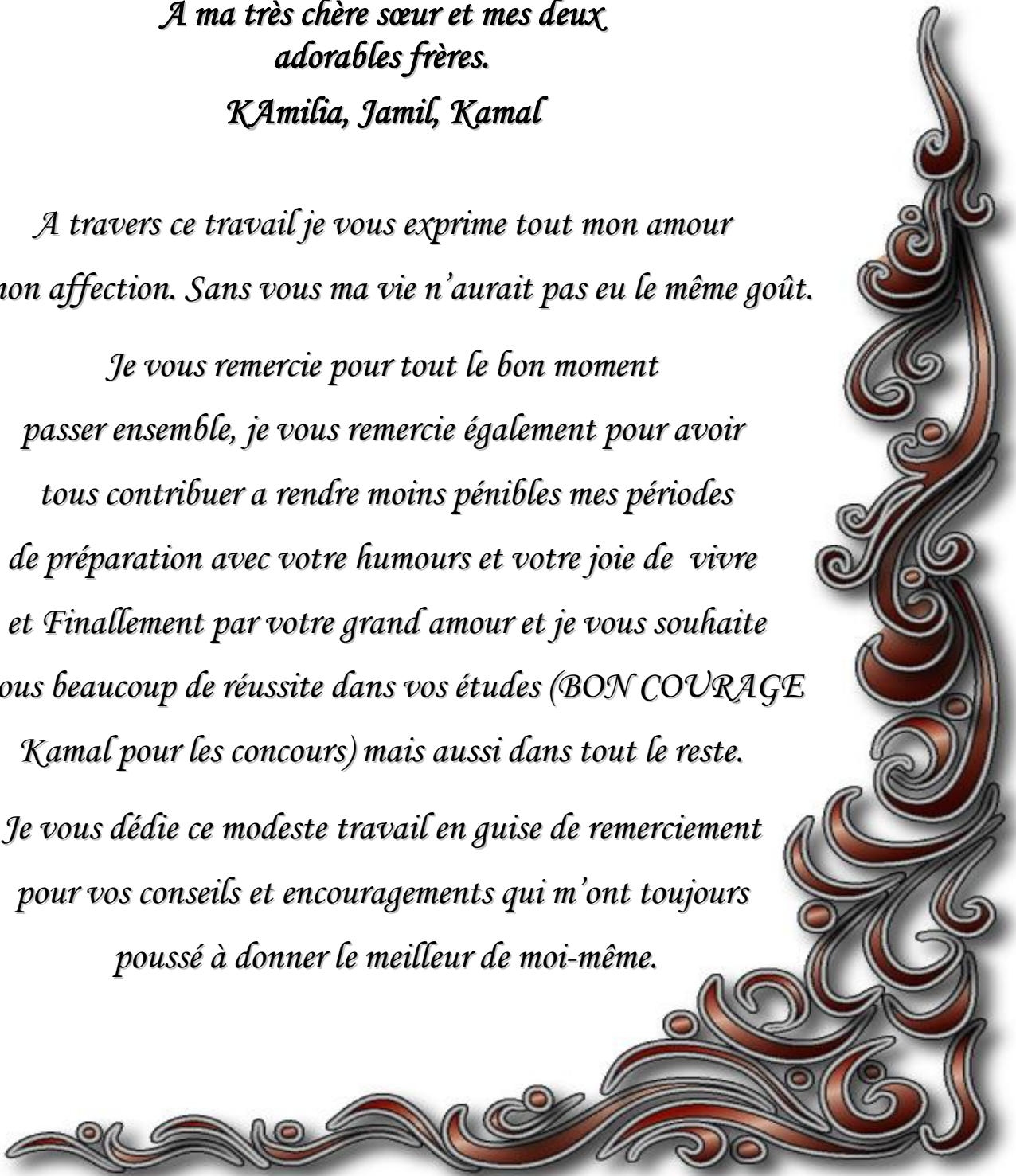


*À ma très chère sœur et mes deux
adorables frères.*

KAmilia, Jamil, Kamal

*À travers ce travail je vous exprime tout mon amour
et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

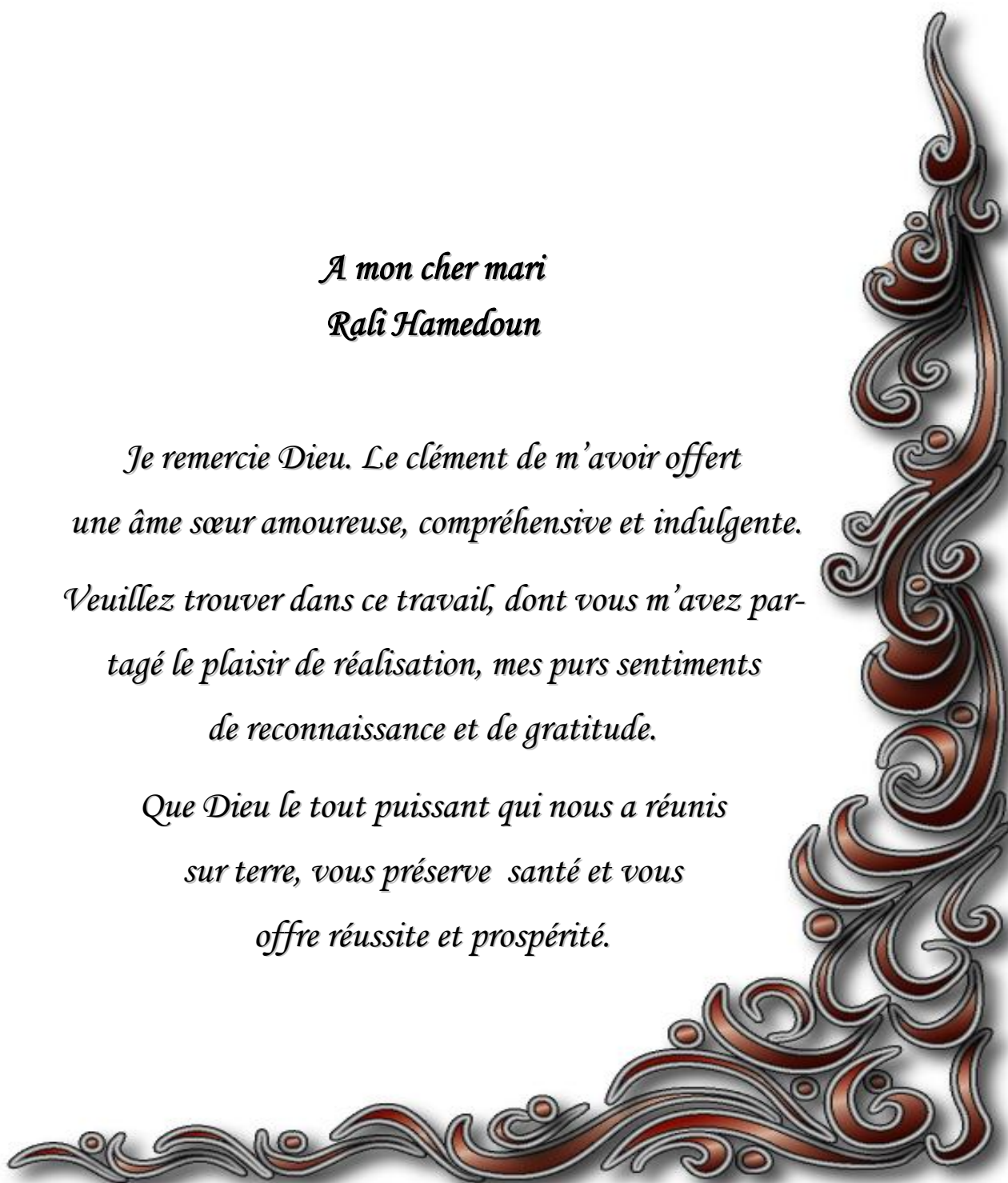
*Je vous remercie pour tout le bon moment
passer ensemble, je vous remercie également pour avoir
tous contribuer à rendre moins pénibles mes périodes
de préparation avec votre humours et votre joie de vivre
et Finalement par votre grand amour et je vous souhaite
à tous beaucoup de réussite dans vos études (BON COURAGE
Kamal pour les concours) mais aussi dans tout le reste.
Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
poussé à donner le meilleur de moi-même.*



*A mon cher mari
Rafi Hamedoun*

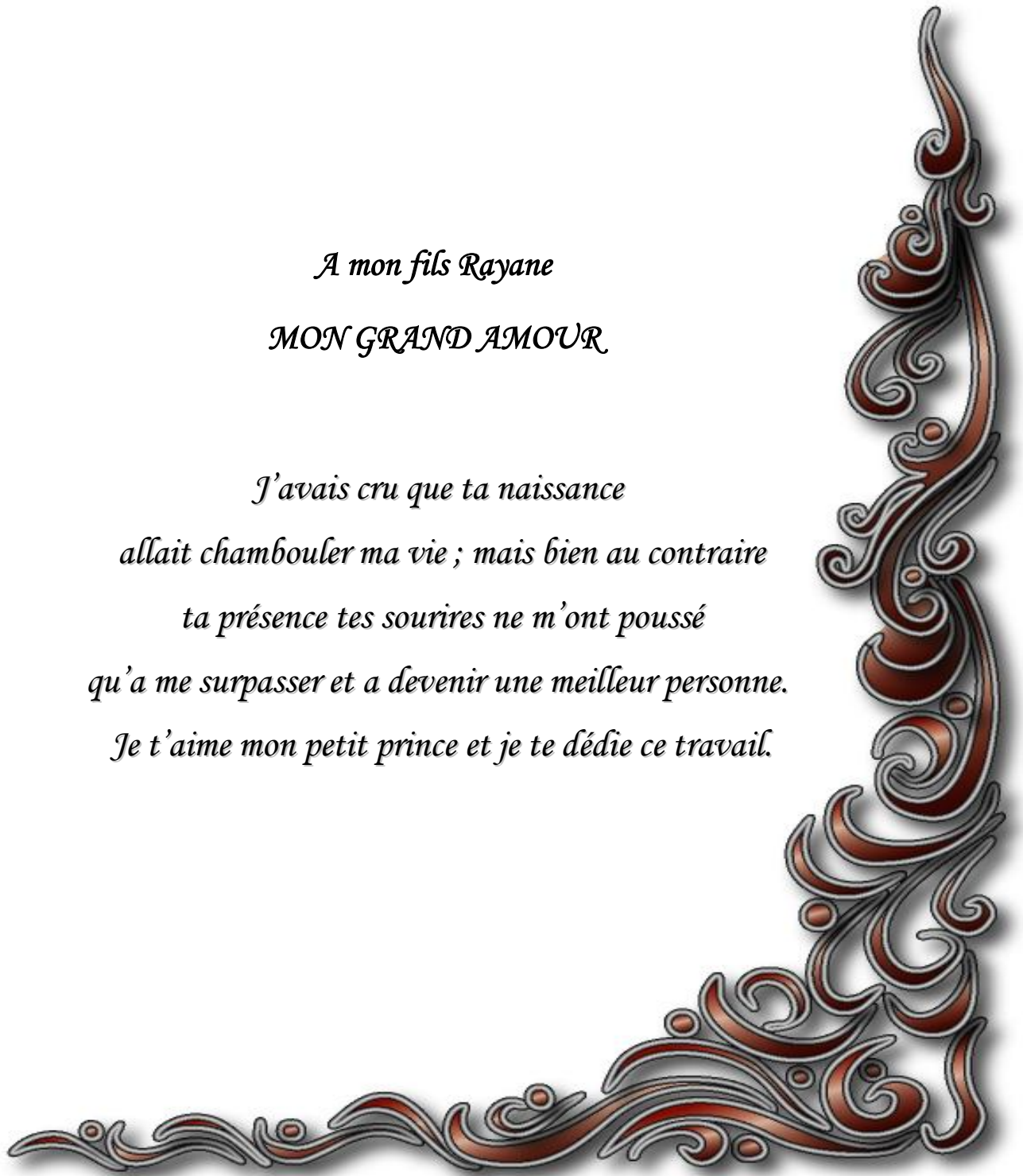
*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert
une âme sœur amoureuse, compréhensive et indulgente.
Veuillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez par-
tagé le plaisir de réalisation, mes purs sentiments
de reconnaissance et de gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant qui nous a réunis
sur terre, vous préserve santé et vous
offre réussite et prospérité.*



A mon fils Rayane
MON GRAND AMOUR

*J'avais cru que ta naissance
allait chambouler ma vie ; mais bien au contraire
ta présence tes sourires ne m'ont poussé
qu'à me surpasser et à devenir une meilleur personne.
Je t'aime mon petit prince et je te dédie ce travail.*



A MA TANTE EL Hadi Najat

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille,
je ne peux exprimer avec des mots tout l'amour
et l'affection que j'ai pour vous.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,
et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

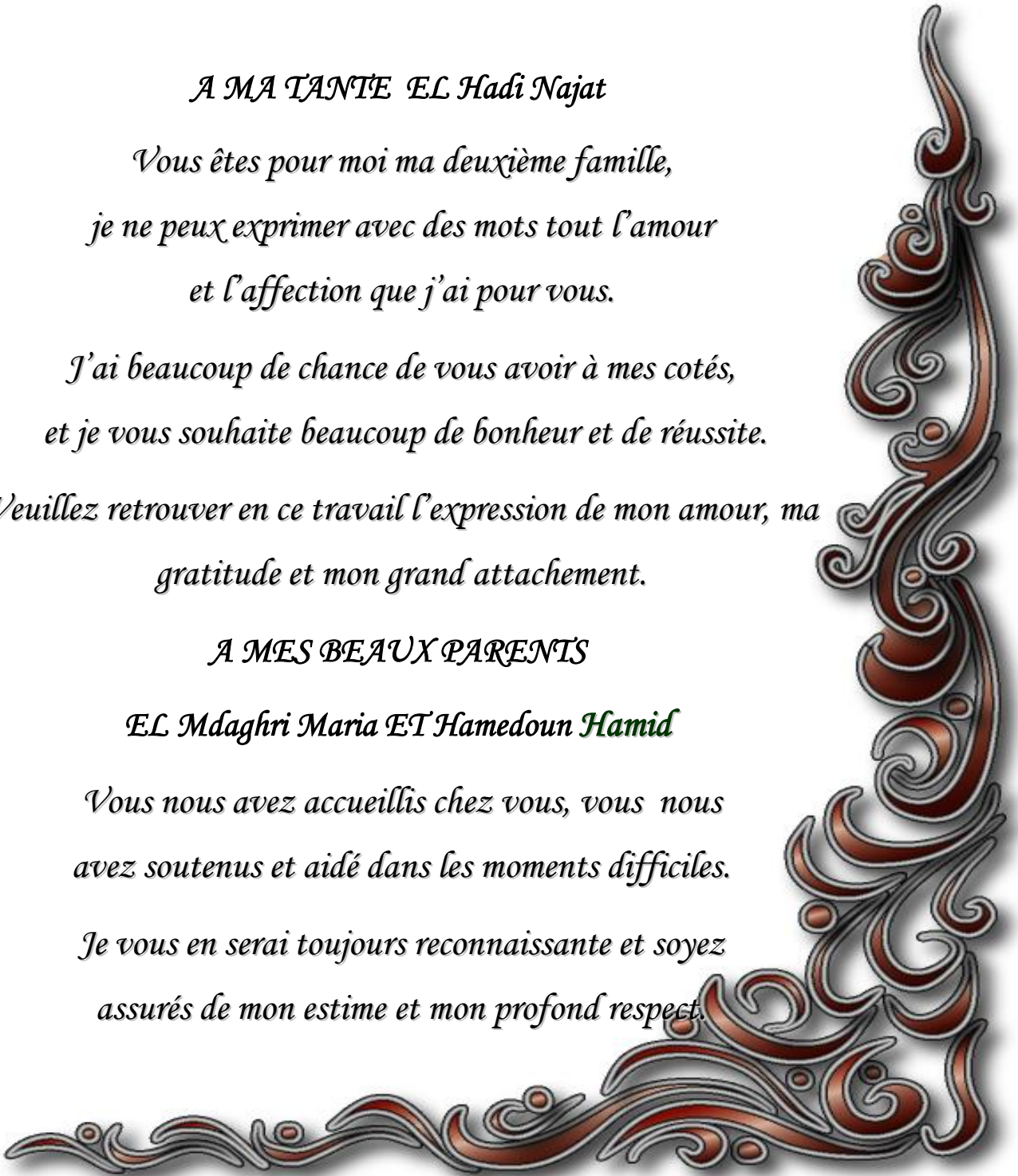
*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

A MES BEAUX PARENTS

*EL Mdaghri Maria ET Hamedoun **Hamid***

*Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous
avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez
assurés de mon estime et mon profond respect.*



A Mes amis et collègues

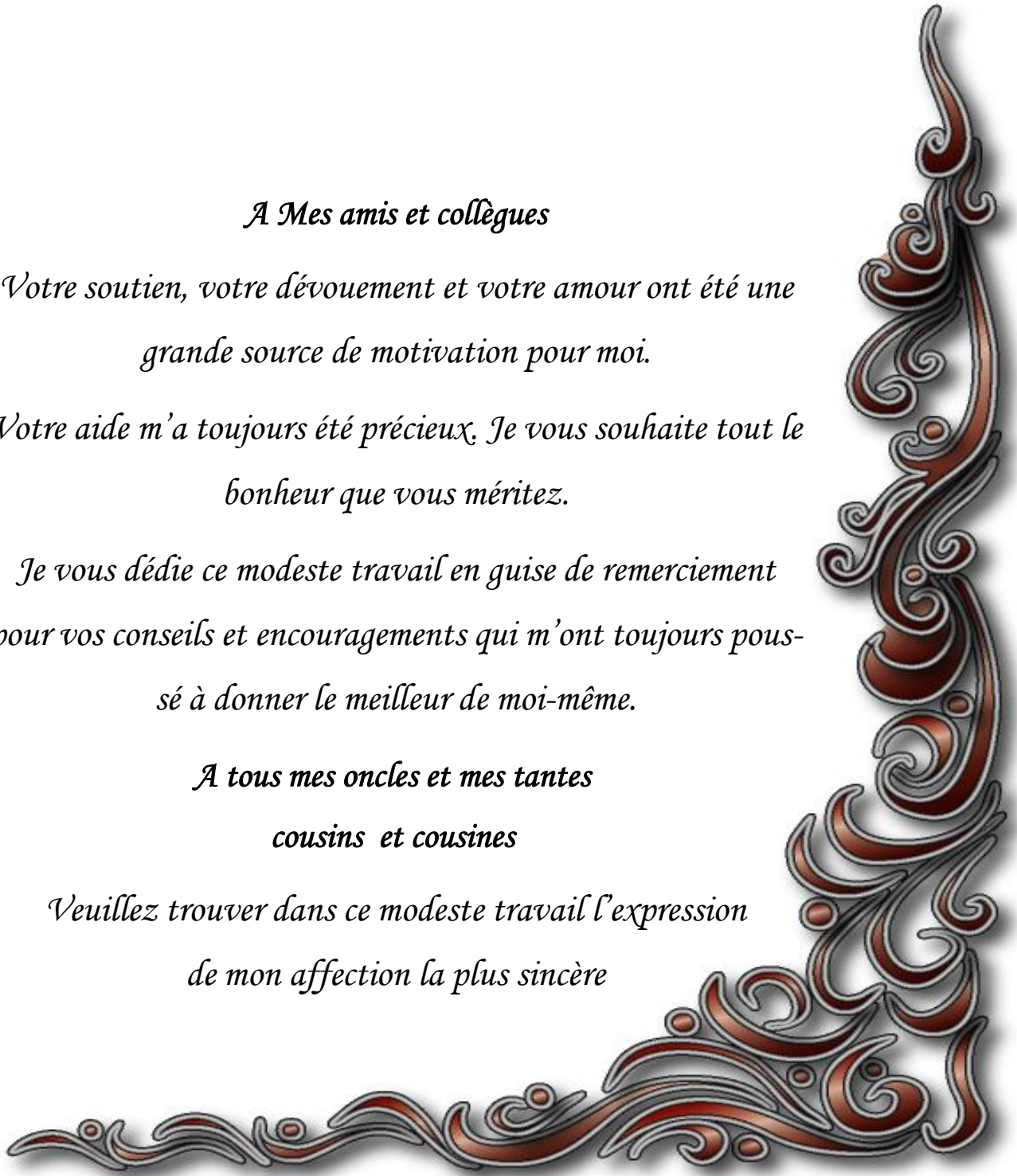
*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une
grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout le
bonheur que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.*

*A tous mes oncles et mes tantes
cousins et cousines*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon affection la plus sincère*



Remerciements



À Notre Maître et Président de thèse

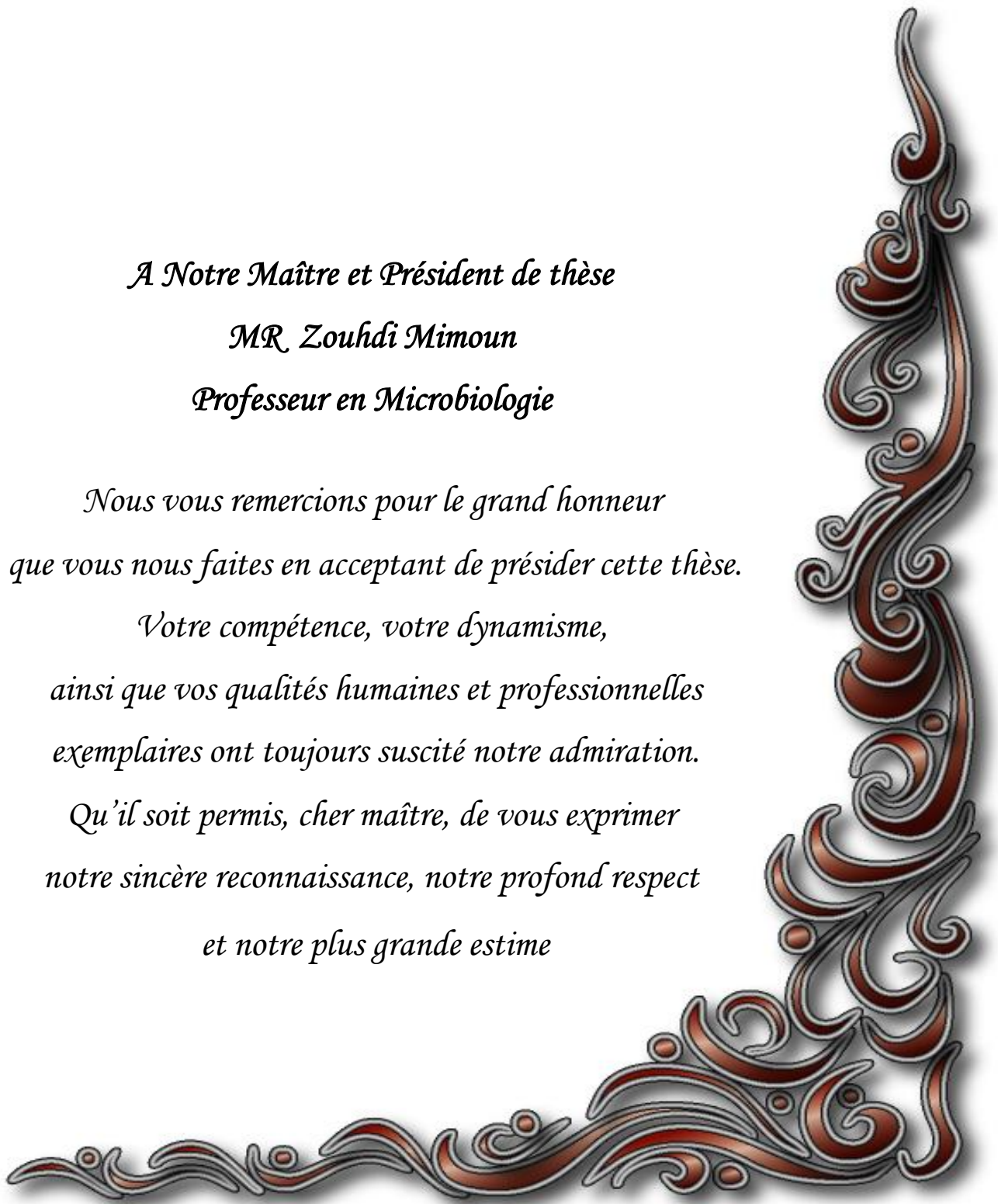
MR Zouhdi Mimoun

Professeur en Microbiologie

*Nous vous remercions pour le grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme,
ainsi que vos qualités humaines et professionnelles
exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer
notre sincère reconnaissance, notre profond respect
et notre plus grande estime*



A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme EL Hamzaoui Sakina

Professeur agrégé en Microbiologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.

*Votre accueil si simple,
pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares,
vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

Veuillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance



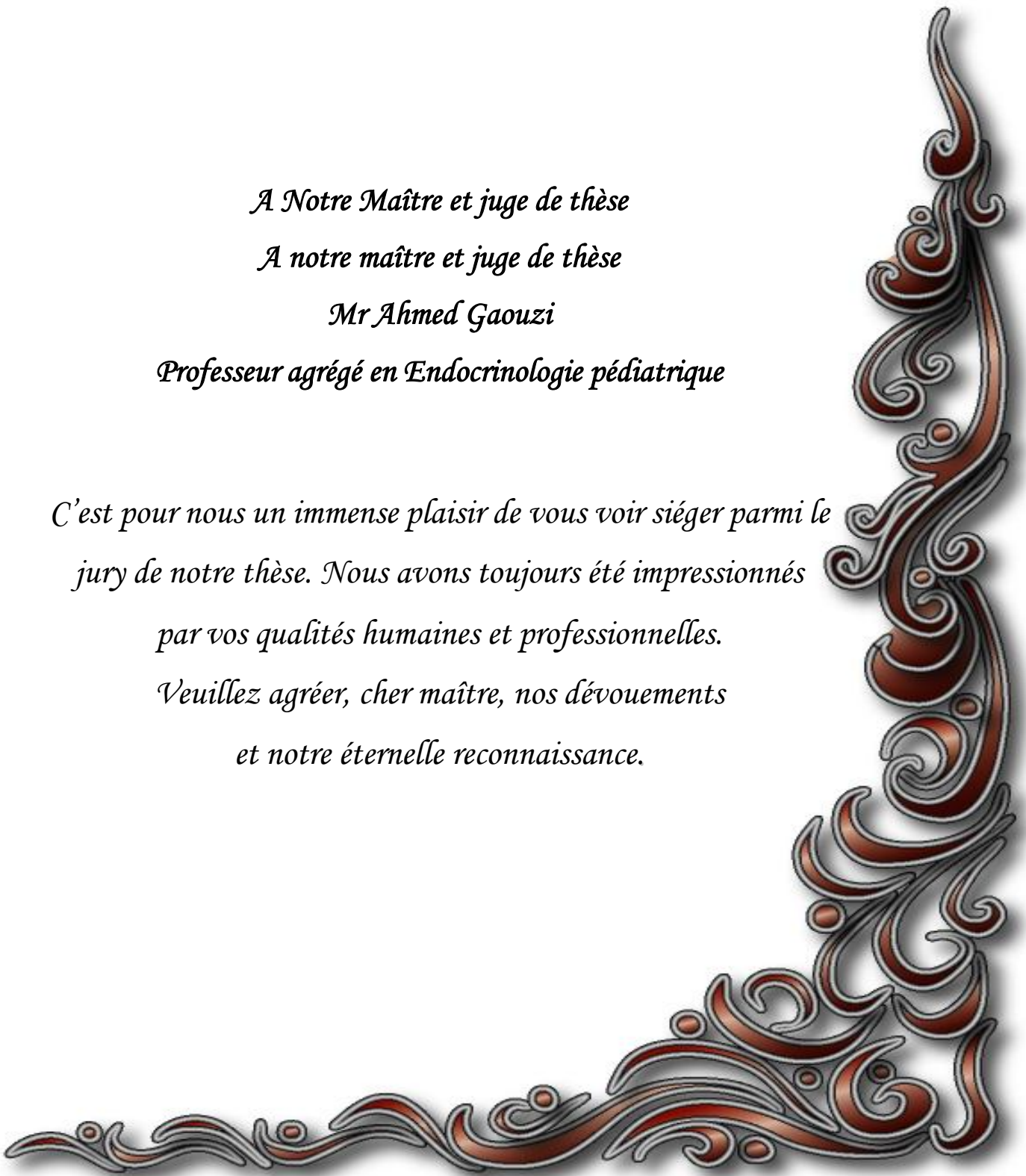
A Notre Maître et juge de thèse

A notre maître et juge de thèse

Mr Ahmed Gaouzi

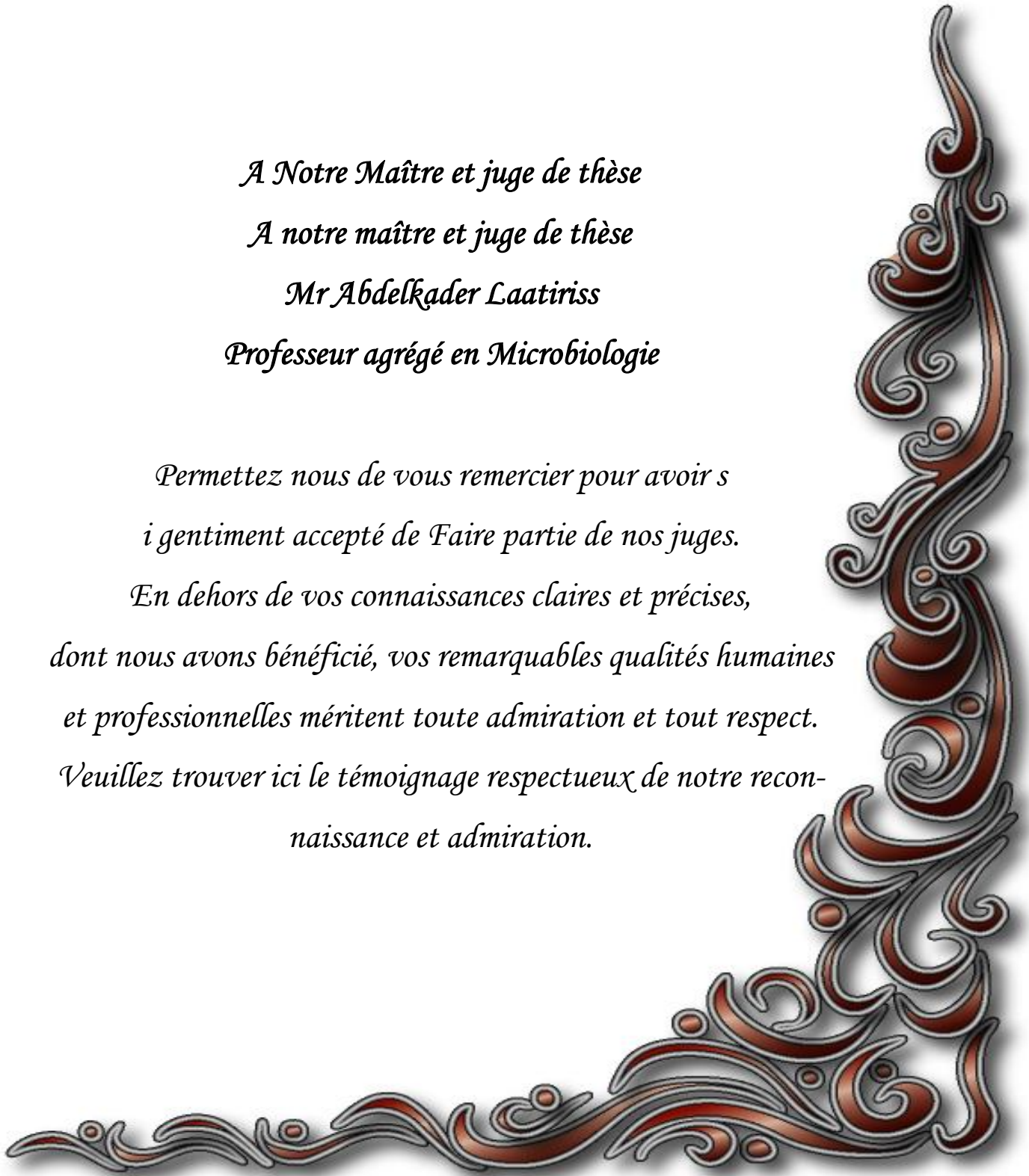
Professeur agrégé en Endocrinologie pédiatrique

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles. Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.



A Notre Maître et juge de thèse
A notre maître et juge de thèse
Mr Abdelkader Laatiriss
Professeur agrégé en Microbiologie

Permettez nous de vous remercier pour avoir s
i gentiment accepté de Faire partie de nos juges.
En dehors de vos connaissances claires et précises,
dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines
et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.
Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre recon-
naissance et admiration.

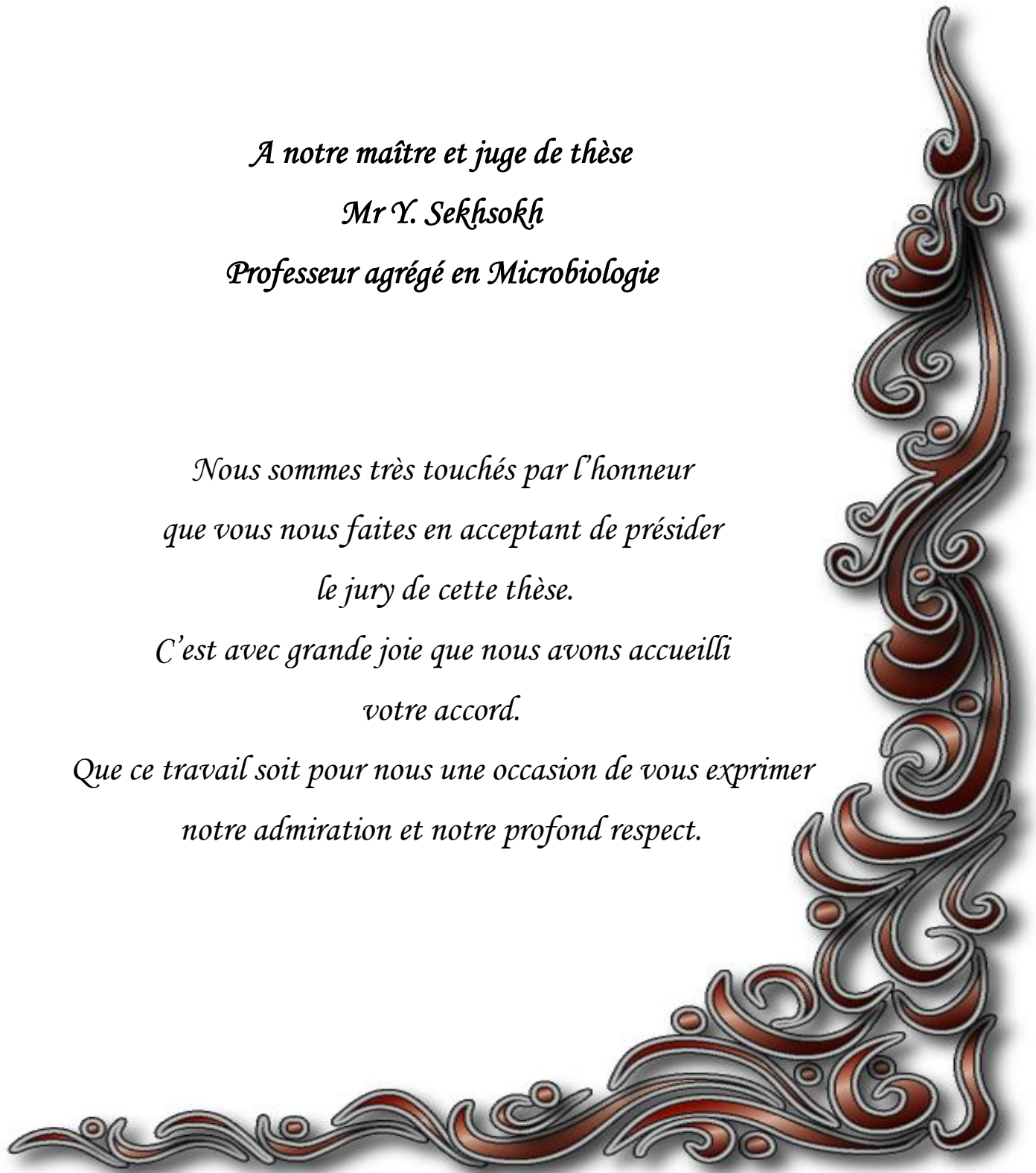


*À notre maître et juge de thèse
Mr Y. Sekhsokh
Professeur agrégé en Microbiologie*

*Nous sommes très touchés par l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider
le jury de cette thèse.*

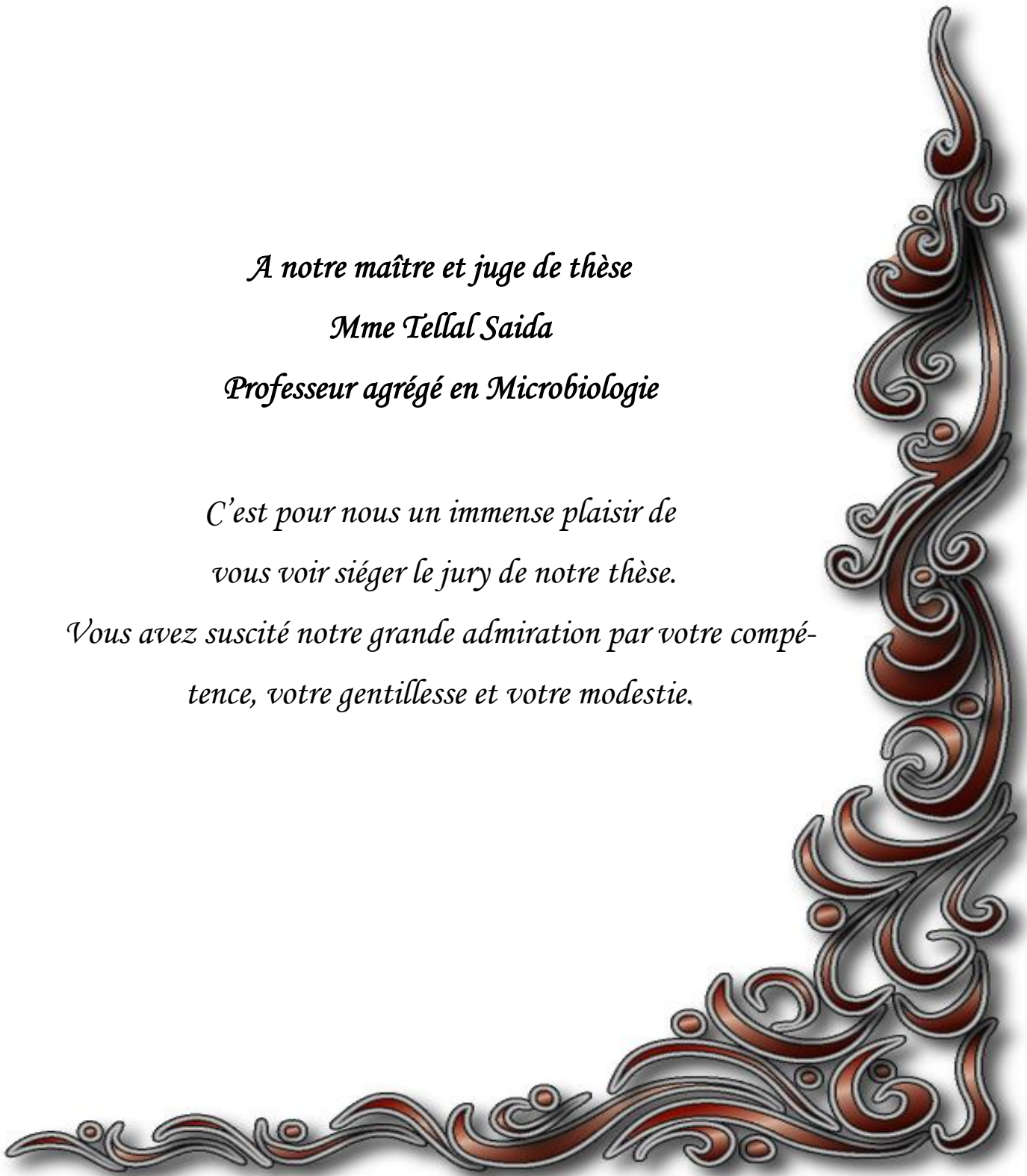
*C'est avec grande joie que nous avons accueilli
votre accord.*

*Que ce travail soit pour nous une occasion de vous exprimer
notre admiration et notre profond respect.*



A notre maître et juge de thèse
Mme Tellal Saida
Professeur agrégé en Microbiologie

C'est pour nous un immense plaisir de
vous voir siéger le jury de notre thèse.
Vous avez suscité notre grande admiration par votre compé-
tence, votre gentillesse et votre modestie.



SOMMAIRE :

I.INTRODUCTION :	2
II.HISTORIQUE :	4
III. Epidemiologie :	7
III.1. Pseudomonas aeruginosa :	7
III.1.1. Caractéristique générale :	7
III.1.2. Description :	8
III.1.3. Caractères structuraux :	10
III.1.4. le génome :	12
III.1.5. Les facteurs de virulences :	14
III.1. 5.1.Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité de Pseudomonas aerugi.....	16
III.a. Le flagelle :	16
III.c. Facteur d'attachement de type fimbriae (ou Cup) :	16
III.d. Le lipopolysaccharide (LPS) :	17
III.e. Exotoxines :	18
III.f. Rhamnolipides :	19
III.g. Chromophores :	19
III.h. Phospholipase C :	20
III.i. Lipases :	21
III.j. Exoprotéases :	21
III.2. Reservoir :	27
III.2.1. Milieu hydrique :	27

III.2.2. Matériel insuffisamment nettoyé—désinfecté ou insuffisamment séché :	27
III.2.3. Solutions contaminées : [.....	28
III.2.4. Mains :	28
III.4. Transsmision :	28
III.4.1.L'eau dans la chaîne de transmission de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	30
III.4.2. Le matériel et les dispositifs médicaux dans la transmission de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	31
III.4.3. Les surfaces dans la chaîne de transmission de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	31
III.4.4. La transmission croisée de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation :	32
III.5.Réceptivité :	33
III.6. Facteur favorisant :	35
III.7. Aspect épidémiologique et répartition géographique :	37
IV. Physiopathologie :	40
IV.1. Facteurs liés aux patients :	40
IV.2. Facteurs liés à la bactérie :	45
V. Diagnostique positif :	49
V.1.Diagnostique positif clinique : les infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en unité de soin intensif :	49
V.1.1. Les pneumopathies :	50
V.1.2. les infections urinaires :	52
V.1.3. les infections sur cathèteres : [184]	54

V.1.4. les méningites :	54
V.1.5. les peritonites :	55
V.1.6. les endocardites :	56
V.1.7. Les infections cutanées:	56
V.1.8. Les infections auriculaires :	58
V.1.9. Les infections oculaires :	59
V.1.10. les infections osseuses :	60
V.2.La gravité clinique :	61
V.3.Le diagnostique biologique :	62
V.3.1.Les prélèvements :	62
V.3.2.Culture :	62
V.3.3. Caractères biochimiques :	64
V.3.4. Sérotypage :	65
V.3.5. Sérodiagnostic :	67
V.3.6. Réalisation d'antibiogramme :	68
VI. La résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux principaux antibiotiques testés :	70
VI.1. La résistance naturelle :	70
VI.2.la résistance acquise généralités :	74
VI.3. Résistance aux produits désinfectants :	76
VI.4. L'évolution de la résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à travers le temps :	77
VI.4.1. En France :	77
VI.4.1.1. Tendances évolutives :	77
VI.4.1.2. Sensibilité en fonction de l'origine du prélèvement :	81

VI.4.1.3. Sensibilité en fonction du site infectieux :	83
VI.4.2.En Tunisie : [248]	87
VI.4.3.A Beyrouth :[251].....	90
VII. Options thérapeutiques actuelles :	94
VII.1.Chimiothérapie antimicrobienne :	94
VII.2.Chirurgie :	98
VII.2.le futur de la thérapie antipseudomonale molécules en développement :	99
VII.4.Immunisation et thérapie génique :	99
Prévention des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation.....	100
VIII. Prévention des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation :	101
VIII.1.Organisation générale des locaux :	101
VIII.2.Traitement de l'air :	102
VIII.3.Traitement d'eau :	103
VIII.4.Désescalade antibiotique :	103
VIII.5.Durée des traitements :	104
VIII.6.Restriction des antibiotiques :	104
VIII.7.Diversification : rotation et mélange (cycling —mixing) :	104
VIII.8.Rationalisation :	105
VIII.9.Préventions spécifiques : poumon — cathéter — urine — ISO — autres Infections pulmonaires :	105
Conclusion	112
Résumés	115
Bibliographie	119

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*

Tableau II : les populations à risques en fonction du site d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Tableau III : les principales pathologies causées par *Pseudomonas aeruginosa*

Tableau IV : principaux facteurs de risque d'acquisition de pneumopathie nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* :

Tableau V : les principaux facteurs de risque d'acquisition d'infection urinaire nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* Tableau VI : les principaux phénotypes de résistance aux β -lactamines en France

Tableau VII : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans plusieurs études multicentriques entre 1995 et 2004

Tableau VIII : Evolution (%) de la distribution des mécanismes de résistance aux B-lactamines parmi les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans 15 centres hospitalo universitaires entre 1997 et 2004

Tableau IX : Sensibilité (%) de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques des groupes de services

Tableau X : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures : données issues de 3 réseaux français fédérés par l'ONERBA, dans le cadre de l'EARSS

Tableau XI : pourcentages de sensibilités aux ATB des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de 2006 à 2009 à beyrouth

LA LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : *Pseudomonas aeruginosa* au microscope électronique à balayage

Figure 2 : Caractères structuraux de la paroi de *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 3: Génome de *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 4 : schémas des principaux facteurs de virulences de *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 5 : les principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 6 : Schéma récapitulatif de la hiérarchie régulatrice des systèmes du «quorum sensing» (QS) chez *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 7 : Cycle de formation du biofilm bactérien chez *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 8 : les principaux mécanismes de défense de l'hôte

Figure 9 : la réponse de l'hôte en contact avec *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 10 : La réponse inflammatoire au sein d'un alvéole pulmonaire au contact de *Pseudomonas aeruginosa*...

Figure 11 : pathogénécité de *Pseudomonas aeruginosa* à l'intérieure d'un alvéole pulmonaire

Figure 12 : les principaux mécanismes de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* en schéma

Figure 13 : photo d'une patiente souffrante d'une pyodermite à *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 14 : la première photo à gauche est celle d'une otite moyenne aiguë à *Pseudomonas aeruginosa*, la deuxième à droite celle d'une otite externe maligne

Figure 15 : ulcère de la cornée chez un malade intubé en réanimation

Figure 16 : l'aspect des colonies de *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 17 ; phénotypes de résistance les plus souvent rencontrés dans un laboratoire de biologie médicale

Figure 18 ; carte issue de l'EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (EARSS) représentant les taux de résistance à la ceftazidime chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémoculture

Figure 19 : Carte issue de l'European antimicrobial resistance surveillance system (EQRSS) représentant les taux de résistance à la ciprofloxacine chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures

Figure 20 : Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* de 2005 à 2011 en comparaison avec *Klebsiella pneumoniae*, *Acinobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus*

Figure 21 : Etude comparative de la résistance aux antibiotiques dans les deux structures hospitalières

Figure 22 – Arbre décisionnel général pour la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Introduction



I.INTRODUCTION :

Malgré les progrès thérapeutiques et ceux réalisés en matière d'hygiène et de prévention, *Pseudomonas aeruginosa* est impliquée dans 15 % des infections nosocomiales en France, elle reste fréquemment isolée chez les patients de réanimation, chez qui elles sont souvent sévères voir mortelle surtout que ces patients sont immunodéprimés.

Cette bactérie opportuniste est caractérisée par son fort potentiel d'adaptation au milieu environnant et par sa rapidité d'acquisition de résistance accumulée aux antibiotiques ce qui la rend très redoutable.

Cela nous amène à enrichir notre savoir pour améliorer les recommandations actuelle, afin de réduire le taux d'infection et le taux de mortalités causer par *Pseudomonas aeruginosa* en milieu de réanimation.

Les objectifs de ce travail :

- Déterminer l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation.
- Faire le point sur les dernières recommandations existantes en réanimation a propos de l'invasion a *Pseudomonas aeruginosa*.
- Raporter l'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux principaux antibiotiques testes.

Historique



II.HISTORIQUE :

La bactérie opportuniste connue actuellement sous le nom de *Pseudomonas aeruginosa* a reçue plusieurs nomenclatures à travers l'histoire basée sur sa coloration bleu gris produite au cours de sa culture.

En **1850** SEDILLOT était le premier à observer que la décoloration des pansements de plaies chirurgicales était associée à un agent transmissible.

Ensuite le pigment responsable de la coloration bleu gris était extrait par FORDOS en

1860, par ailleurs LUKE a été le premier à associer ce pigment à un organisme en forme de flagelle en **1862**.

Mais *Pseudomonas aeruginosa* n'a été isolé avec succès en culture qu'en **1882** où CARLE GESSARD a publié une étude intitulée « les colorations bleu gris des bandages » basée sur des cultures réalisées à partir du pus issu des plaies cutanées de deux patients décédés.

En **1898** la pathogénicité de cette bactérie a été démontrée sur les animaux par CHARRIN, qui l'a nommée « la maladie pyocyanique ». Ensuite il l'a renommée *Pseudomonas aeruginosa* résultat d'une réflexion à partir de sa coloration sur les surfaces solides.

Ensuite OSLER en 1925 distingua que cet organisme était un agent pathogène Opportuniste, seulement capable d'infecter et d'envahir les tissus endommagés.

En 1960 *Pseudomonas aeruginosa* émergea comme étant un agent pathogène humain redoutable ce qui conduisit à améliorer le traitement des brûlés et des soins de plaie chirurgicale, des neutropéniques et des patients souffrants de fibrose cystique.

Pendant plusieurs décennies *Pseudomonas aeruginosa* a fasciné de nombreux scientifiques et reste jusqu'à maintenant parmi les microorganismes les plus difficiles à traiter.

Epidémiologie



III. Epidémiologie :

III.1. *Pseudomonas aeruginosa* : [1]

LE BACILLE PYOCYANIQUE ou *Pseudomonas aeruginosa* est de loin, dans le genre

Pseudomonas, l'espèce la plus fréquemment isolée en bactériologie médicale. peu fréquent chez le sujet sain, il occasionne de nombreuses infections chez les sujets fragilisés.

III.1.1. Caractéristique générale : [2]

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Pseudomonadaceae.

Le genre *Pseudomonas* regroupe plus de 140 espèces dont les principales sont *Pseudomonas aeruginosa* (espèce type), *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*,

Pseudomonas aeruginosa est l'espèce type du genre *Pseudomonas*. Sa taxonomie est présentée comme suivant : Règne : Bacteria,

- Embranchement : Prokaryota
- Division : Proteobacteria
- Classe : Gammaproteobacteria
- Ordre : Pseudomonadales
- Famille : Pseudomonadaceae
- Genre : *Pseudomonas*
- Espèce : *aeruginosa*

III.1.2. Description : [3]

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif ubiquitaire, présent notamment dans le sol et dans les milieux aquatiques, non sporulant de forme droite ou légèrement courbée. Il mesure de 1 à 5 µm de long et de 0,5 à 1 µm de large.

Bien que ce pathogène, ayant un métabolisme oxydatif, non fermentaire, aérobic stricte, plusieurs isolats ont montré une capacité à croître en milieu anaérobie.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie mobile grâce à la présence d'un flagelle monotriche polaire. Cette bactérie est catalase positive et oxydase positive. Elle possède une versatilité nutritionnelle remarquable pouvant utiliser une variété de sucres simples et complexes, d'alcools et d'acides aminés comme seule source de carbone. C'est une bactérie mésophile capable de se multiplier à l'intérieur d'un large spectre de température allant de 4 à 45°C. La température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C. La morphologie de *Pseudomonas aeruginosa*, de même que pour tout le genre *Pseudomonas*, est facilement distinctive grâce à la production de la pyocyanine, un pigment bleu-vert diffusible dans le milieu extracellulaire, d'où le nom de bacille pyocyanique.

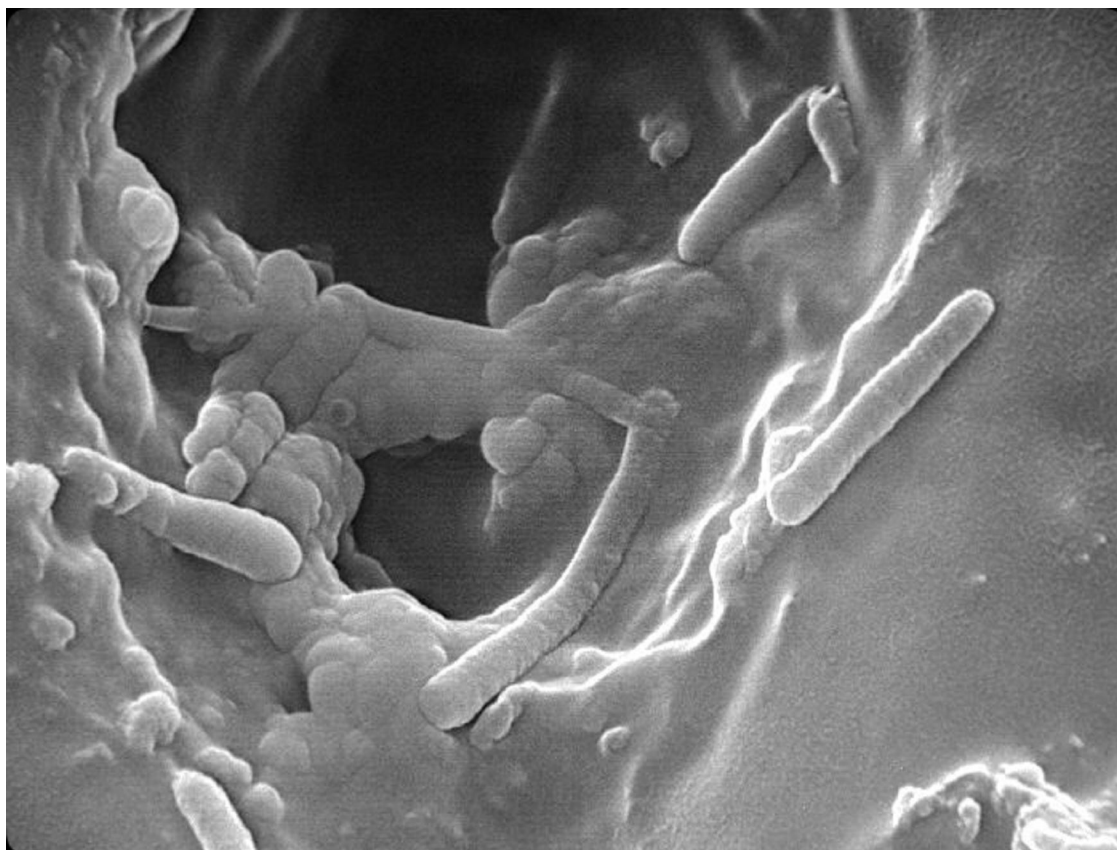


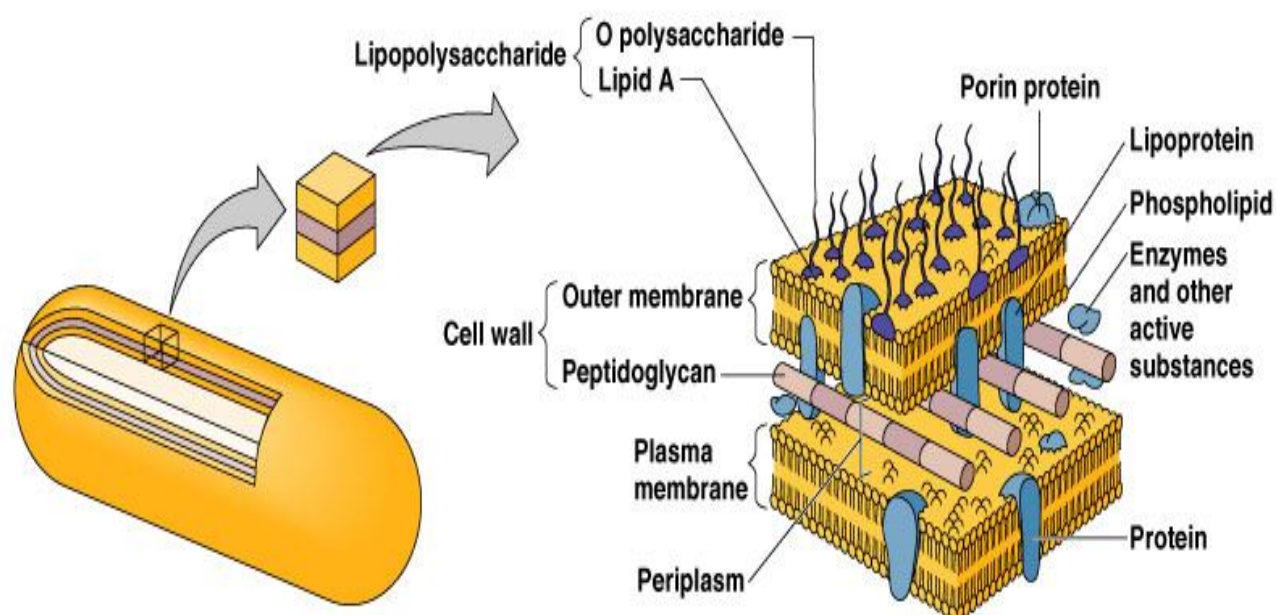
Figure 1 : *Pseudomonas aeruginosa* au microscope électronique à balayage.

III.1.3. Caractères structuraux : [4]

La paroi de *Pseudomonas aeruginosa* est caractéristique de la paroi des bactéries à Gram négatif, composée d'une grande variété de molécules aux fonctions multiples.

Elle est constituée de deux membranes séparées par le périplasme : La membrane externe où sont localisés le lipopolysaccharide (LPS) et les porines et d'un espace périplasmique contenant le peptidoglycane.

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



(c) Gram-negative cell wall

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 2 : Caractères structuraux de la paroi de *Pseudomonas aeruginosa*.

III.1.4. le génome : [5]

Le génome de *Pseudomonas aeruginosa* est relativement grand, il mesure 7.6 Mb et code pour environ 6000 cadre de lecture, en fonction de la souche. Les 5021 gènes sont conservés dans l'ensemble des cinq génomes analysés, avec une identité de séquence d'au moins 70%. Cet ensemble de gènes constitue le corps du génome de *Pseudomonas aeruginosa*.

Le chromosome G⁺ C⁻ Rich de *Pseudomonas aeruginosa* se compose d'un noyau conservé et d'une partie accessoire variable. Les génomes de base des souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont largement colinéaires, présentent un taux de polymorphisme de séquence faible, et contiennent quelques loci de grande diversité, les plus notables étant le lieu de pyoverdine, le régulon flagellaire, Pil A, et la biosynthèse de l'antigène O.

Le génome chromosomique code notamment pour la plupart des facteurs de pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa*, et pour des 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.

La taille, la complexité et la variabilité du génome de *Pseudomonas 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.

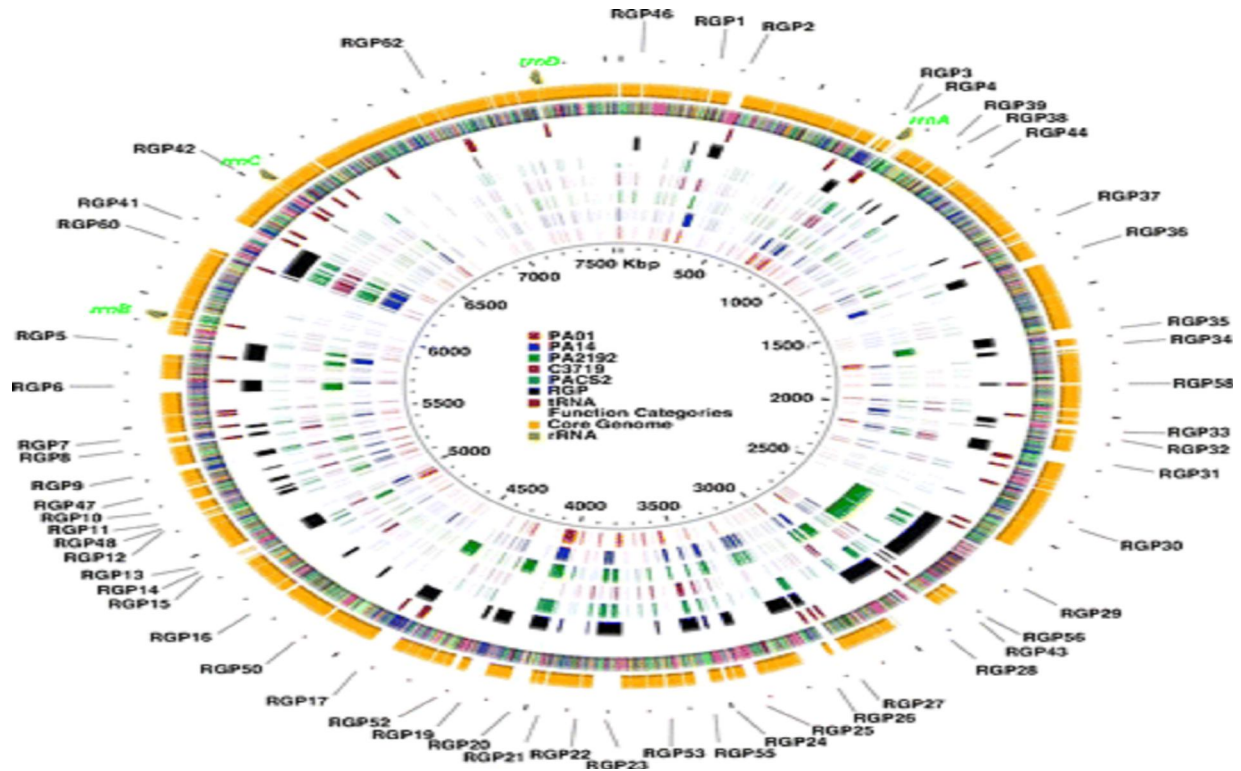


Figure 3: Génome de *Pseudomonas aeruginosa*.

Le génome *Pseudomonas aeruginosa*. En utilisant les gènes de base du P.a14 du modèle, tous les gènes accessoires du C3719, PAO1 et PACS2 ont été intégrés. Le cercle extérieur indique les gènes de base, le deuxième cercle montre les annotations fonctionnelles. Le troisième cercle indique la position des ARNt. Les gènes accessoires dans les cercles intérieurs sont PA14 (bleu) PA2192 (vert), C3719 (violet), PAO1 (rouge), et PACS2 (sarcelle). Les flèches extérieures vertes montrent les positions des ARNr.

III.1.5. Les facteurs de virulences :

Pseudomonas aeruginosa synthétise de nombreux facteurs de virulence, qui lui permettent de survivre aussi bien dans les différents hôtes que dans l'environnement

[6], Ces facteurs de virulence sont impliqués dans les différentes étapes du processus d'infection et permettent ainsi à *Pseudomonas aeruginosa* de coloniser son hôte.

Ils comprennent notamment des facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité de *Pseudomonas aeruginosa* qui permettent la colonisation de l'hôte.

Les adhésines bactériennes sont typiquement des structures macromoléculaires assemblées à la surface bactérienne comme le flagelle, les pili de type IV, les fimbriae et les alginate. Le LPS intervient également dans l'adhésion de *Pseudomonas aeruginosa* sur l'épithélium respiratoire [7, 8].

Des toxines et des protéases qui provoquent des lésions tissulaires facilitant aussi la multiplication et la dissémination bactérienne dans les tissus de l'hôte: L'exotoxine A, l'élastase, les phospholipases C, les rhamnolipides et les exoenzymes sécrétées par le système de sécrétion de type III.

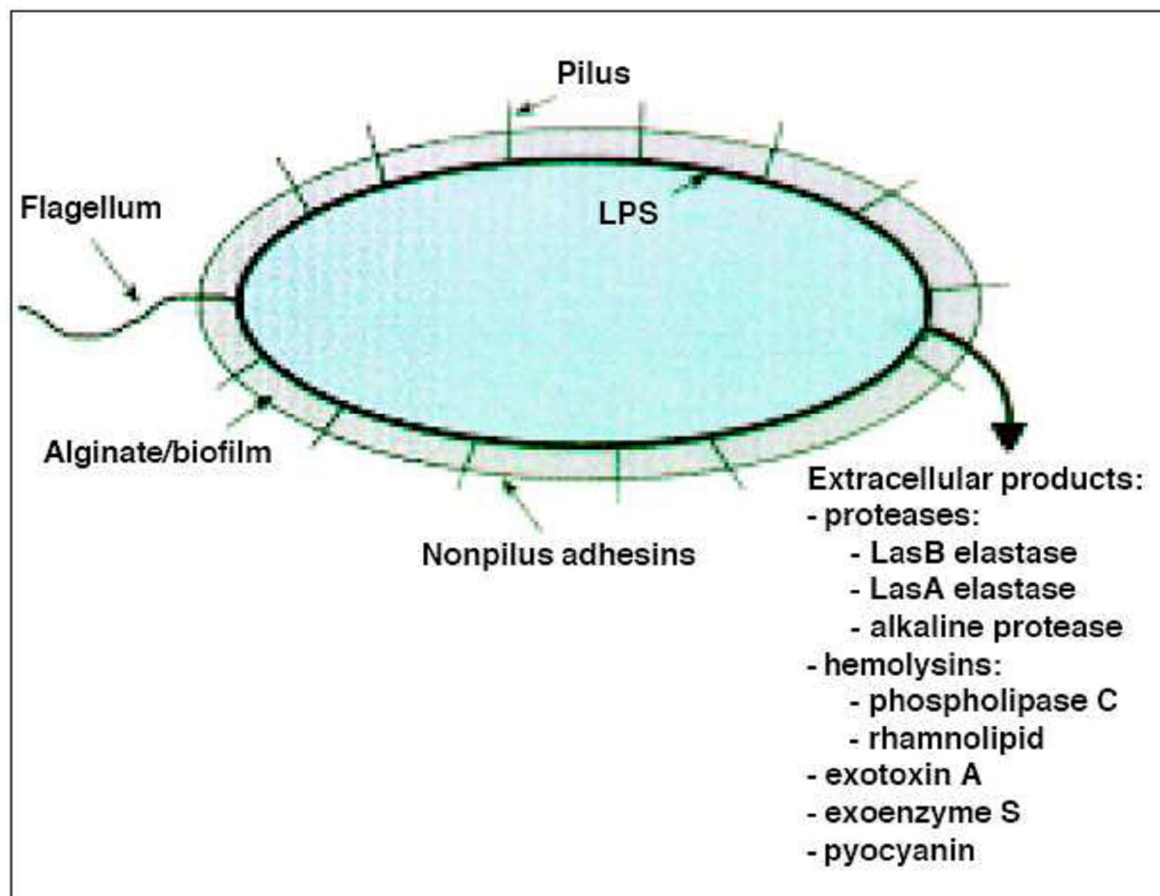


Figure 4 : schémas des principaux facteurs de virulences de *Pseudomonas aeruginosa*; adapté de (Van Delden & Iglewski, 1998).

III.1. 5.1.Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité de *Pseudomonas aerugi*

III.a. Le flagelle :

Le flagelle est essentiel pour assurer la mobilité de la bactérie, facilite l'acquisition de nutriment et joue vraisemblablement un rôle indirect dans l'adhésion cellulaire.

Son importance dans la pathogenèse semble établie puisque des souches nonflagellées sont sévèrement atténuées dans leur virulence. [9,10]

III.b. Les pilis de type IV :

L'évènement initial dans l'infection de la bactérie de type rugueux aux cellules épithéliales des muqueuses grâce aux pili de type IV, qui de plus favorisent la phagocytose . Les micro-organismes incapables d'adhérer aux muqueuses perdent donc la capacité d'établir une infection. Ces pili de type IV, qui sont rétractables sont aussi impliqués dans un mécanisme de déplacement particulier, indépendant du flagelle, appelé « twitching motility » qui prédomine dans les mouvements à l'interface de surfaces solides. En outre, les souches piliées provoquent non seulement plus de pneumonies mais sont aussi à l'origine d'une plus grande mortalité que les souches ne possédant pas le pili. [11,12]

III.c. Facteur d'attachement de type fimbriae (ou Cup) :

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, ces facteurs d'attachement sont essentiels pour l'adhérence aux surfaces abiotiques, comme le verre et le plastique, mais également dans la formation du biofilm. [13]

III.d. Le lipopolysaccharide (LPS) :

Le LPS, est d'une part connu pour son rôle protecteur contre la lyse provoquée par le sérum et d'autre part pour son activité endotoxique. Il est également impliqué dans la stimulation de la réponse inflammatoire et dans les interactions avec les tissus hôtes. l'endotoxine est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort. [14]

III.1.5. 2. Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte :

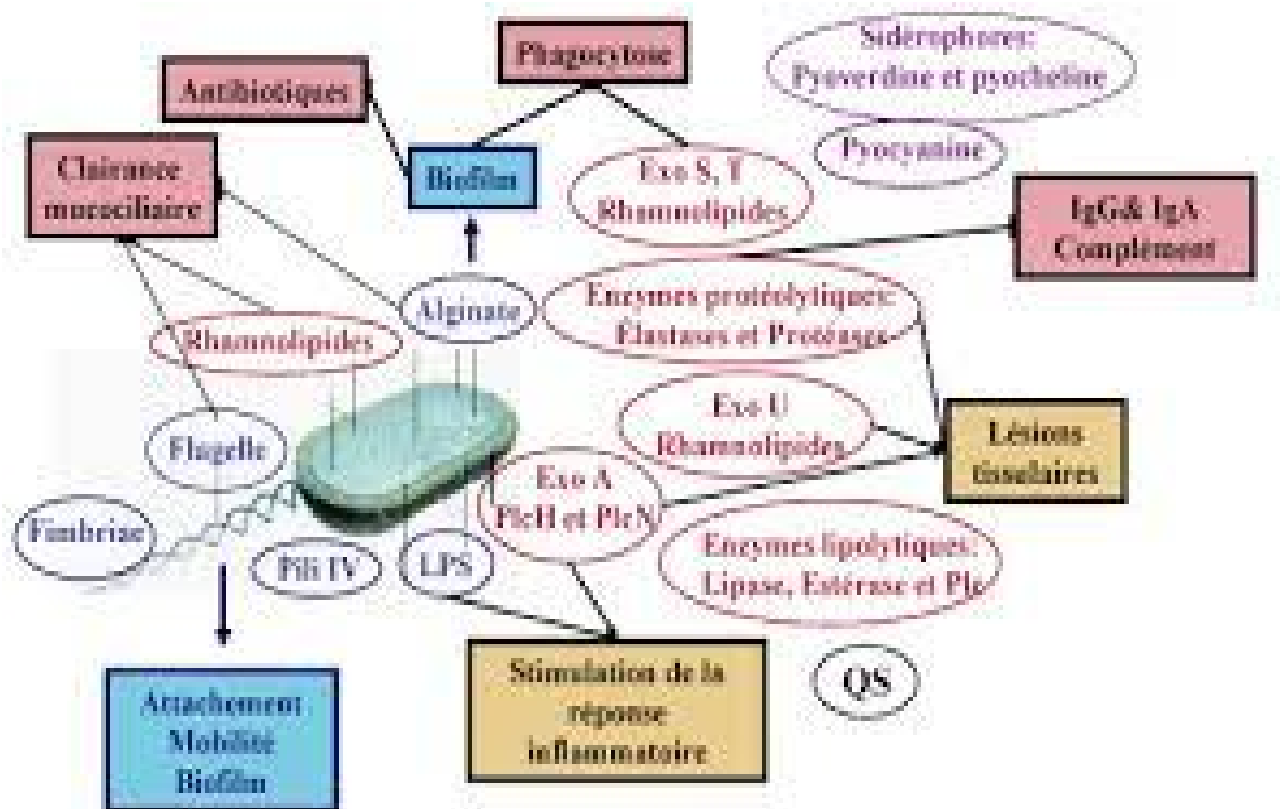


Figure 5 : Les principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*.

III.e. Exotoxines :

La production d'exotoxines est induite par un contact cellule bactérienne/cellule eucaryote et par un milieu environnant pauvre en Ca^{2+} .

Les **exotoxines S et T** sont responsables des réarrangements du cytosquelette et de l'arrondissement des cellules eucaryotes *in vitro*. Il a été démontré que les **exotoxines S** n'était pas nécessaire à l'initiation de l'infection, mais à la destruction des tissus au site d'inflammation et à la dissémination bactérienne. [15] En fait, lorsque elle est introduite dans la cellule eucaryote, cette protéine détruit les filaments d'actine induisant une cytotoxicité et une résistance à la phagocytose. [16] Cette exotoxine serait importante dans l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* en inhibant la régénération de nouveaux tissus, en induisant l'apoptose cellulaire, [17] en inhibant l'adhésion cellulaire et en induisant l'effacement des microvillies.

ExoS pourrait aussi contribuer à l'inflammation pulmonaire en stimulant la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines et chimiokines inflammatoires. [18]

L'implication de **ExoT** dans l'infection pulmonaire a aussi été caractérisée. Cette exotoxine semble interférer avec l'organisation des filaments d'actine et empêche l'exocytose, la progression du cycle cellulaire et la phagocytose.

Le molécule effectrice **ExoY** est une adénylate cyclase induisant une accumulation d'AMP cyclique dans les cellules intoxiquées de l'hôte. [19]

ExoU est une toxine nécrotique possédant une activité phospholipase. Cette protéine détruit donc les membranes cellulaires induisant la perméabilité des épithéliales, des macrophages et des fibroblastes. [20]

L'exotoxine A (ExoA) entre dans la cellule via le système d'endocytose par récepteur interposé. Dans le cytoplasme de la cellule hôte, et inhibe la synthèse protéique. [21]

Cette exotoxine est responsable de dommages tissulaires au site inflammatoire, de l'invasion bactérienne et d'une activité immunosuppressive.

III.f. Rhamnolipides :

La production de rhamnolipides permet l'inhibition du transport mucociliaire et des fonctions ciliaires de l'épithélium respiratoire. Ce qui permet le maintien de la population bactérienne dans le poumon. [22,23]

III.g. Chromophores :

Pseudomonas aeruginosa, comme la plupart des bactéries Gram négatif aérobies, est confronté au problème d'insolubilité du fer(III) et doit donc excréter des molécules chélatant le fer(III), les sidérophores. Ces protéines permettent à ce microorganisme d'obtenir le fer des transferrines, des ferritines, de l'hémoglobine. Le complexe ferri-sidérophore résultant est ensuite capté par un récepteur spécifique à la surface de la membrane externe (FpvA). *Pseudomonas aeruginosa* produit deux types de sidérophores : la pyoverdine et la pyocheline.

La pyoverdine favorise la croissance bactérienne ainsi le complexe ferri-pyoverdine présent dans le milieu extracellulaire est un régulateur positif de la transcription d'autres facteurs de virulence.

La pyocheline, cette ferri-protéine catalyse la production de radicaux hydroxyles cytotoxiques à partir des produits des neutrophiles, soit le peroxyde d'hydrogène et les anions superoxydes. La pyocheline contribue donc à la destruction des cellules épithéliales pulmonaires.

La pyocyanine, un autre chromophore de *Pseudomonas aeruginosa*, est toxique pour les cellules eucaryotes et procaryotes. [24,25,26,27,28]

III.h. Phospholipase C :

Pseudomonas aeruginosa produit deux types de phospholipases C : les phospholipases C hémolytique et non-hémolytique. Cette dernière n'est pas impliquée dans la pathogénie de ce microorganisme tandis que la phospholipase C hémolytique est reconnue pour induire la perméabilité des cellules de l'hôte, et pour la libération de médiateurs de l'inflammation à partir des plaquettes (12-hydroxyeicoatétraénoïque acid), des neutrophiles (leukotriènes B₄ et de l'oxyde nitrique) et des basophiles (histamine).

En plus de ces implications dans la réaction inflammatoire, la phospholipase C hémolytique induit *in vivo* une nécrose des cellules épithéliales du rein. Cette protéine serait importante dans le maintien de *Pseudomonas aeruginosa* dans le poumon en facilitant la survie du pathogène dans des environnements riches en neutrophiles.

III.i. Lipases :

Pseudomonas aeruginosa produit deux lipases: LipA et LipC. Leur rôle dans la pathogénie se traduit par une activité synergique avec la phospholipase C hémolytique menant à la dégradation du surfactant pulmonaire.

III.j. Exoprotéases :

Une grande partie de la virulence de *Pseudomonas aeruginosa* est due à la production de protéases extracellulaires. Ce microorganisme sécrète quatre protéases différentes qui sont : les exoprotéases, la staphylolyisine, l'élastase, la protéase IV et la protéase alcaline, agissant en synergie pour dégrader les protéines de l'hôte, détruire les barrières physiques et interférer avec les mécanismes de défense de l'hôte.

Tableau I : Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa*.

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

III.1.5.3. Le quorum-sensing : [29,30]

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, le quorum-sensing est considéré comme le principal mécanisme de régulation de la pathogénicité et de l'adaptation écologique. Ce système de régulation est fondé sur la capacité des bactéries à communiquer entre elles, ce qui leur permet de coordonner leur comportement et ainsi de fonctionner comme un organisme multicellulaire.

La communication bactérienne repose sur la production de phéromones diffusibles, des N-acyl-homosérine lactones (AHL), qui donnent une indication de la densité cellulaire dans un environnement donné. Ces AHL sont synthétisés par une AHLsynthétase qui est codée par un gène de type « I » (inducteur). Lorsque la concentration de ces molécules diffusibles atteint un certain seuil, elles se lient au régulateur transcriptionnel de type «R». Le complexe ainsi formé va activer la transcription de gènes cibles dits de virulence mais également du gène «I», d'où le terme de molécules auto-inductrices.

Par ailleurs, deux systèmes de quorumsensing ont été caractérisés chez *Pseudomonas aeruginosa* : Il s'agit de LasR/LasI et de RhlR/RhlI, qui contrôlent de nombreux facteurs de virulence . Un homologue des régulateurs transcriptionnels LasR et RhlR, appelé QscR (Quorum-sensing controlled repressor) a été identifié en 2001 suite au séquençage du génome de la souche PAO1. Ce régulateur QscR réprime la synthèse de facteurs de virulence comme l'élastase LasB et la pyocyanine .

QscR réglerait négativement les systèmes LasR/LasI et RhlR/RhlI en interagissant avec les régulateurs transcriptionnels LasR et RhlR . Il peut donc être intégré dans le réseau complexe d'activation des deux systèmes de quorumsensing de *Pseudomonas aeruginosa* contrairement aux systèmes LasR/LasI et RhlR/RhlI , le système QscR ne possède pas d'autoinducteur.

Sa synthèse, comme celle de LasR et RhlR, est régulée positivement par le système à deux composants GacS/GacA . Toutefois, les signaux environnementaux qui activent ce système à deux composants ne sont pas encore connus. Par ailleurs, l'expression de LasR et RhlR est généralement induite par l'activateur transcriptionnel AMPc dépendant, Vfr (Virulence factor regulator).

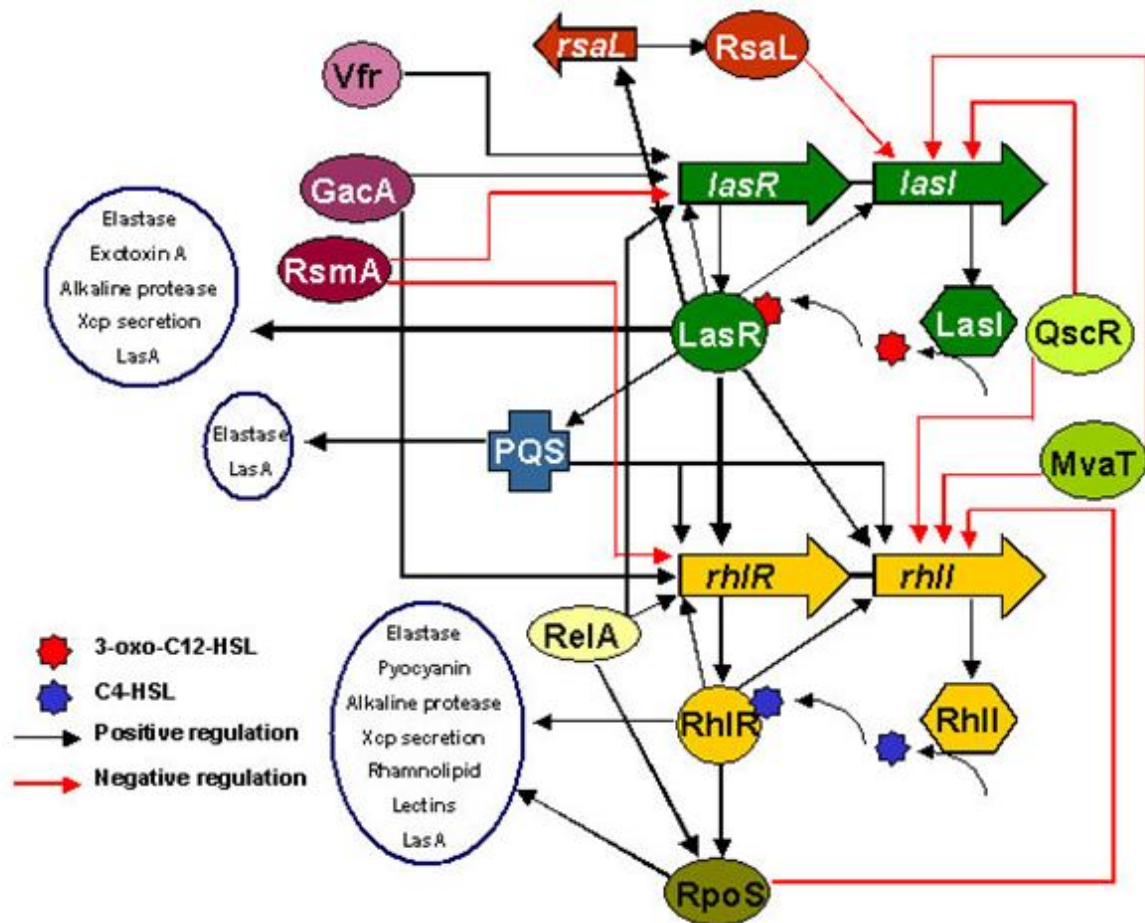


Figure 6 : Schéma récapitulatif de la hiérarchie régulatrice des systèmes du «quorum-sensing» (QS) chez *Pseudomonas aeruginosa*. (Figure adaptée de <http://www.nottingham.ac.uk/quorum/index.htm>)

III.1.5.4. Formation de biofilm : [31]

Le modèle de formation du biofilm communément admis chez *Pseudomonas aeruginosa* comporte quatre étapes : l'adhésion dite réversible, l'adhésion irréversible, la maturation et le détachement.

Pour aboutir à l'étape d'adhésion réversible, la bactérie doit dans un premier temps approcher le support. Des mécanismes dans lesquels la cellule n'est pas active interviennent : Mouvement brownien, sédimentation et transfert de masse par convection, mais aussi des mécanismes où la cellule est active comme le chimiotactisme et la mise en place d'appendices générateurs de mouvement tels que les flagelles.

Cette approche conduit à un attachement transitoire pendant lequel la bactérie va chercher à «évaluer » la surface sur laquelle elle se trouve. A ce stade (entre 20 et 50 nm du support), l'adhésion dite réversible, est due aux forces de Van der Waals, aux forces acide-base de Lewis et aux forces électrostatiques. Les bactéries peuvent alors être remises en suspension sous l'effet des mouvements browniens, des forces de cisaillement du flux de liquide ou encore de la mobilité intrinsèque des cellules.

Dans un deuxième temps, une association stable avec la surface s'établit grâce à des structures adhésives telles que des adhésines filamenteuses (fimbriae, pili) ou non (EPS, capsule,...) et à la mise en place de nombreuses liaisons de faible énergie comme les liaisons hydrogène, hydrophobes et les liaisons ioniques.

L'attachement irréversible établi, des micro-colonies vont pouvoir se former. Les bactéries adhérentes vont se multiplier et synthétiser une matrice extracellulaire d'EPS dans laquelle elles se retrouveront incluses.

Le biofilm va ensuite entrer en phase de maturation. C'est lors de cette étape qu'il va prendre la forme de « champignon », caractéristique chez *Pseudomonas aeruginosa*, et que le réseau de canaux aqueux va se mettre en place.

Enfin vient l'étape de détachement au cours de laquelle des cellules vont être libérées sous forme planctonique pour la colonisation de nouvelles surfaces.

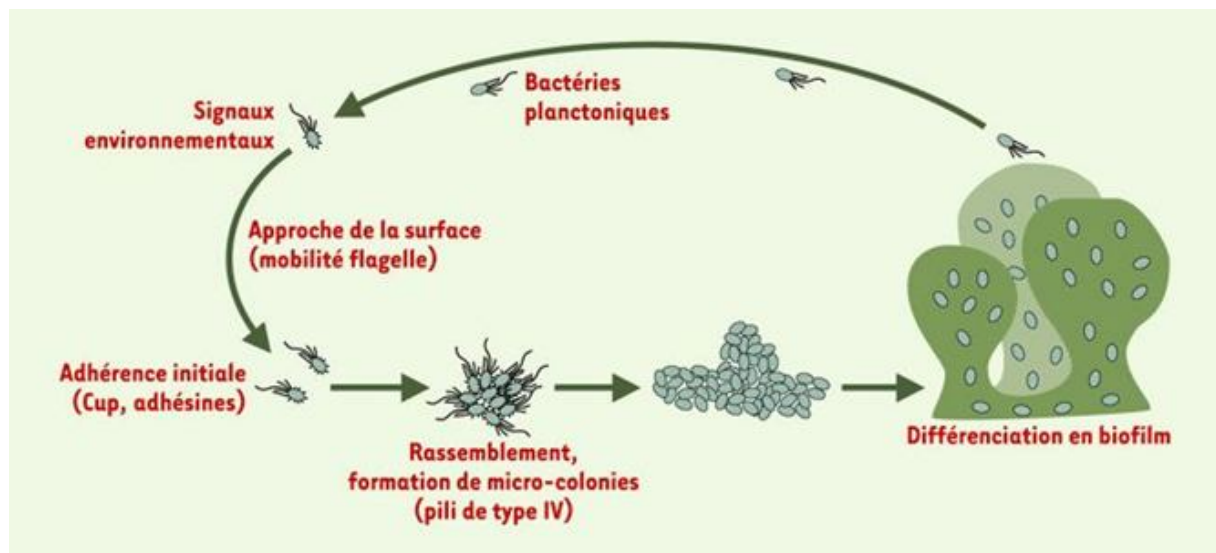


Figure 7 : Cycle de formation du biofilm bactérien chez *Pseudomonas aeruginosa* .

(Figure tirée de Filloux et Vallet, 2003) .

III.2. Reservoir :

Pseudomonas aeruginosa cette bactérie saprophyte peut coloniser les patients au niveau des narines des patients immunodéprimés , de la gorge, du tube digestif et de la peau. Cette colonisation augmente significativement lors de traitement antibiotique et/ou avec la durée d'hospitalisation . À l'hôpital, les différents réservoirs et sources de cette bactérie peuvent être classés en cinq grandes catégories. [32]

III.2.1. Milieu hydrique :

La contamination directe du patient peut survenir par l'eau des douches, ou des Bains [33] avec un risque épidémique élevé, notamment dans des unités de soins utilisant l'hydrothérapie comme c'est le cas pour les patients brûlés. [34] Cette bactérie est fréquemment isolée dans les siphons, trop pleins ou mousseurs de la robinetterie. [35]

III.2.2. Matériel insuffisamment nettoyé–désinfecté ou insuffisamment séché :

Les exemples de contamination de patients par l'intermédiaire de tels matériels sont très nombreux dans la littérature : endoscopes ou lave-endoscopes [36] matériels de nébulisation ou de ventilation, [37] divers matériels réutilisables tels que les appareils d'urodynamie, appareils de mesure de pression, les stéthoscopes et automates de chirurgie ophtalmologique... [38]

III.2.3. Solutions contaminées : [39]

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

III.2.4. Mains :

Celles du personnel soignant : la contamination peut intéresser les ongles (y compris les faux ongles) ou les mains. [40] Elle survient à partir d'un patient colonisé/infecté, de savons ou de crèmes [41] ou directement de l'eau,[42] notamment suite à une contamination des siphons.

La transmission croisée par manutention, suspectée depuis longtemps, [43] a été récemment démontrée à l'occasion de phénomènes épidémiques grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire. [44]

III.4. Transsmision :

Les patients peuvent être un réservoir et il a été estimé que la proportion de Porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* était de l'ordre de 2 à 10% dans la population générale. [45,46]

Les principaux sites de portage de cette bactérie sont la sphère ORL, le tractus intestinal et la peau en plus faible proportion. [47,48] La plaque dentaire des patients âgés, peut être un réservoir de *Pseudomonas aeruginosa* [49] et conduire à une colonisation oropharyngée. [50]

Certaines réanimations peuvent avoir un taux élevé de patients porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* à l'admission (jusqu'à 34% dans une réanimation des Pays-Bas [51]).

Les facteurs de risque de portage d'un *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'admission en réanimation sont une hospitalisation supérieure à 48h et un antécédent d'antibiothérapie combinant au moins trois antibiotiques différents. [52] Les patients trachéotomisés, intubés hébergent rapidement *Pseudomonas aeruginosa* qui colonise la partie supérieure du tractus respiratoire.

L'environnement direct (exemple : lit) d'un patient porteur est contaminé et peut constituer lui aussi un réservoir. [53] *Pseudomonas aeruginosa* combine une capacité de survie importante dans l'environnement et une plasticité génomique très adaptée à la survie dans des niches au sein des réanimations. [54] Sa survie dans l'environnement est estimée à une médiane de 1,5 jours et les clones ayant une meilleure aptitude à la survie seraient plus aptes à la transmission croisée. [55,56]

Les soignants peuvent être également un réservoir, certains étant des porteurs sains. [57,58] Les professionnels de la réanimation sont aussi des vecteurs potentiels par leurs mains et leur tenue qui se contaminent au contact d'eau ou de patients contaminés[59,60]. Il a déjà été identifié du *Pseudomonas aeruginosa* sur les dossiers des patients , preuve du manuportage aisé de cette bactérie. [61] Une étude a montré que des professionnels pouvaient porter sur leurs mains la souche de *Pseudomonas aeruginosa* du patient précédemment pris en charge. [62] La réalisation d'aspirations en circuit non-fermé chez un patient porteur de *Pseudomonas aeruginosa* peut contaminer la tenue des soignants ainsi que l'environnement proche du patient. [63] A l'hôpital, et à fortiori en réanimation.

III.4.1.L'eau dans la chaîne de transmission de *Pseudomonas aeruginosa* :

Pseudomonas aeruginosa a pu être identifié dans l'eau et sur les matériaux et surfaces en contact avec l'eau. Humidificateurs, respirateurs, et tous dispositifs médicaux en contact avec de l'eau contaminée peuvent ainsi constituer des réservoirs au sein de la réanimation[64,65,66]. La formation de biofilm dans les réseaux d'eau est d'autant plus favorisée si l'écoulement des flux à l'intérieur de ces conduits est lent, car la fixation de la bactérie est plus aisée du fait des faibles perturbations engendrée. [67]

Plusieurs études dans la littérature ont tenté de faire le lien entre la contamination des points d'eau et la survenue d'infection ou de colonisation chez les patients de réanimation, notamment en réalisant des études prospectives avec typage moléculaire des souches identifiées.

Ainsi, 10 à 68% des points d'eau (robinets) d'une réanimation peuvent être contaminés par *Pseudomonas aeruginosa* [68,69] et 14% à 50% des épisodes de colonisation/infection ont pu être rapportés à un clone présent dans l'eau du service. [70, 71, 72,73] Un taux élevé de points d'eau contaminés a pu être corrélé à une augmentation des cas d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa*. [74,75,76] La colonisation digestive de patients de réanimation a pu être reliée à l'ingestion d'eau du réseau contaminée mais également la consommation d'eau embouteillée contaminée. [77]

L'investigation d'une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* dans un service de réanimation a identifié le point d'eau central utilisé pour le lavage des mains du personnel comme source commune. [78] Dans une réanimation suisse, parmi les neuf clones différents identifiés, un clone unique présent dans les points d'eau était responsable de 42% des cas d'acquisition sur un an. [79]

Plusieurs souches peuvent cohabiter au sein des points d'eau d'un même service : certaines peuvent persister plusieurs semaines, d'autres peuvent disparaître entre deux prélèvements, ce qui peut être dû à des prélèvements faussement négatifs ou à une rétro-contamination du point d'eau après sa désinfection ; les siphons peuvent également être contaminés. [80,81] Dans certaines réanimation, la rétro-contamination serait d'ailleurs le mode le plus fréquent de contamination du point d'eau.[82]

III.4.2. Le matériel et les dispositifs médicaux dans la transmission de *Pseudomonas aeruginosa* :

Tout dispositif ne faisant pas l'objet d'un entretien optimal peut constituer un réservoir de *Pseudomonas aeruginosa* et une source d'acquisition pour les patients de réanimation. [83,84] Les endoscopes, humidificateurs et aérosols sont des sources de contamination fréquemment identifiées lors d'épidémies à *Pseudomonas aeruginosa*. [85,86]

Une épidémie de 20 cas de colonisation/infection pulmonaire à souche unique de *Pseudomonas aeruginosa* a été liée à la contamination d'un dispositif réutilisable permettant de bloquer la mâchoire (« bite block ») : l'épidémie s'est instantanément arrêtée après le passage à des dispositifs à usage unique.

III.4.3. Les surfaces dans la chaîne de transmission de *Pseudomonas aeruginosa* :

Pseudomonas aeruginosa peut survivre dans l'environnement mais la modélisation de la transmission de ce micro-organisme par les surfaces n'a encore jamais été réalisée. Un article a été soumis en ce sens à l'*American Journal of Infection Control* (impact factor 3,07). Nous proposons une première étape dans l'approche de cette transmission en décrivant une méthode d'estimation du risque de contamination des surfaces par *Pseudomonas aeruginosa* dans le box d'un patient porteur.

III.4.4. La transmission croisée de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation :

Au total, en réanimation, la transmission croisée entre deux patients est le plus souvent indirecte via les surfaces, le matériel, les mains et la tenue des soignants. Le réseau allemand de surveillance des infections nosocomiales en réanimation a estimé que 37% des infections nosocomiales (tous micro-organismes confondus) étaient liées à une transmission croisée. [87] La transmission croisée peut être objectivée lorsqu'un patient se colonise ou s'infecte avec une souche déjà identifiée chez un autre patient. Les études publiées indiquent une part de la transmission croisée dans l'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* variant de 2 à 64%. [88, 89,100,101,102]]

Le taux d'acquisition d'un *Pseudomonas aeruginosa* identifié chez un précédent patient (mais non identifié dans l'eau) a pu être calculé sur 10 ans dans une réanimation où le taux moyen d'acquisition était de 34/1000 admissions par an : il variait entre 1,9 et 20/1000 admissions, avec des chiffres dépassant 10/1000 en cas d'épidémie. [103]

Certains auteurs ont estimé que 50% des colonisations du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa* et 25% à 31% des pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* sous ventilation pouvaient résulter d'une transmission croisée. [104,105]

Pseudomonas aeruginosa n'est cependant pas forcément le micro-organisme le plus transmis par transmission croisée : une modélisation faite par une équipe allemande en 2007 a estimé que 73% des cas d'acquisition de staphylocoque doré résistant à la méticilline résultaient d'une transmission croisée en réanimation contre 45% des cas d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème. [106]

En cas d'épidémie, la transmission croisée est le plus souvent incriminée et c'est souvent un seul clone de *Pseudomonas aeruginosa* qui circule.

[107,108, 109,110,111,112] Certaines épidémies ont toutefois été la conséquence de la circulation de plusieurs clones. [113,114]

La mise en place de mesures barrière adaptées et le bon respect des précautions standard et complémentaires jugulent généralement ce type d'épidémie.

La transmission croisée est ainsi très souvent constatée ou suspectée mais peu d'équipe sont tenté de la modéliser. [115,116]

III.5.Réceptivité :

Pour que *Pseudomonas aeruginosa* devienne pathogène, l'organisme doit présenter une rupture de la barrière de protection secondaire à un traumatisme voire un trauma crânien, une brûlure, une procédure invasive récente allant d'une simple ponction lombaire à une intervention chirurgicale, la présence d'un matériel étranger, une intubation endotrachéale, Ou un cathéter urinaire voir une simple sonde urinaire peuvent être la niche d'une colonisation bactérienne.

Plusieurs études en ont permis d'objectiver plusieurs facteurs pouvant favoriser l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* parmi eux : un antécédant d'hospitalisation récente surtout s'il y a eu une administration d'antibiotique au cours du séjour, un déficit immunitaire qui peut être la conséquence de plusieurs comorbidités réunies, comme il est évident les malades en réanimation sont souvent des patients dénutris, âgés, multitarés, voir neutropéniques souvent sous corticothérapies ce qui n'arrange pas les choses.

Sans oublier que les toxicomanes et les patients atteints de mucoviscidose et de fibrose cystique sont particulièrement sensibles à ces bactéries. Le plus souvent, *Pseudomonas aeruginosa* se fixe par l'intermédiaire d'une colonisation sur la peau, superficiellement mais aussi sur une muqueuse. On assiste ensuite à une invasion bactérienne qui, au départ, est localisée puis qui a tendance à envahir les tissus sous-jacents et enfin à gagner la circulation sanguine où ces bactéries sont responsables de septicémies et quelquefois de décès. Mais l'infection ne se généralise pas obligatoirement, et quelquefois reste localisée ou se diffuse directement aux structures voisines.

Tableau II : les populations à risques en fonction du site d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

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

III.6. Facteur favorisant :

Les auteurs distinguent habituellement les cas d'infection d'origine exogène (infection à un micro-organisme préalablement présent chez un autre patient ou présent dans l'environnement) et les cas d'infection d'origine endogène (souche identifiée nulle part ailleurs, infection à partir de la flore du patient).

L'origine endogène est souvent considérée comme la source principale des infections à *Pseudomonas aeruginosa* qui varie de 25 à 100%, notamment en cas de pneumopathie [117,118,119,120,121,122] à la faveur d'une pression de sélection par les antibiotiques reçus.

La part de l'origine endogène et de l'origine exogène de *Pseudomonas aeruginosa* varie considérablement d'une étude à l'autre du fait de différences entre les services concernant le respect des précautions standard et les mesures barrières, la configuration des locaux et des points d'eau. [123,124]

La proportion d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* (colonisation ou infection) en réanimation due à une origine exogène semble varier entre 15 et 92% [125,126,127] des cas.

Une analyse des souches de *Pseudomonas aeruginosa* sur 10 ans dans une réanimation Suisse a permis d'objectiver un taux d'infections endogènes stable dans le temps et une variabilité concernant l'incidence des infections liées à une contamination hydrique ou à une transmission croisée de patient à patient. Le schéma épidémiologique n'est pas le même entre deux réanimations d'un même hôpital et entre deux hôpitaux différents. [128] Les différents modes de transmission cohabitent avec une prédominance de l'un ou l'autre des méca-

nismes.[129] Une équipe Finlandaise a rapporté une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* liée à la présence de ce Microorganisme dans l'eau de la réanimation mais une persistance endémique du clone a été constatée malgré la disparition de la contamination hydrique (autre réservoir environnemental et portage par les professionnels suspecté).

Un certain nombre d'auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque individuels d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation. Ces facteurs « hôte » étaient un antécédent d'hospitalisation (notamment en réanimation) avant l'admission, un antécédent de colonisation antérieure, un âge avancé, une sinusite, un diabète, une durée de séjour prolongée, la présence de dispositifs invasifs dont au moins un cathéter vasculaire central et une ventilation mécanique, un antécédent d'antibiothérapie prolongée, et chez les brûlés, plus de 60% de la surface du corps brûlée.

Quelques facteurs pouvant favoriser l'origine exogène ont également été publiés tels qu'un ratio infirmière-patient diminué et une faible observance des mesures de prévention.

Une étude observationnelle de deux ans et demi au Canada a noté une corrélation entre le taux d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* et la proportion de chambres multiples dans le service de réanimation.

Une étude multicentrique récente a étudié simultanément les facteurs patients et service associés à la prévalence des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* (tous types de services confondus) mais à ce jour aucune étude multicentrique n'a analysé les facteurs individuels et contextuels sur des données d'incidence.

En Conclusion les réservoirs en réanimation apparaissent multiples pour

Pseudomonas aeruginosa qui peut faire l'objet de transmission croisée. Si l'origine endogène et les facteurs individuels semblent majoritaires dans la survenue d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, la part des facteurs contextuels paraît sous-estimée. Or ces derniers présentent l'avantage non négligeable de pouvoir être modifiés selon des recommandations qui pourraient être à définir.

III.7. Aspect épidémiologique et répartition géographique :

Grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire, les études épidémiologiques ont permis de montrer que les infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* sont endémo-épidémiques.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie fréquemment identifiée dans les réanimations et unités de soins intensifs avec des disparités intra-hospitalières et inter-hospitalières. [130] Selon les études, l'incidence de *Pseudomonas aeruginosa* parmi les infections associées aux soins en réanimation varie de 16% à 50% et de 2 à 34/1000 admissions, les taux les plus élevés étant rencontrés dans les réanimations prenant en charge les brûlés. [131]

Il existe une forte hétérogénéité entre les pays. Ainsi, c'est le premier micro-Organisme responsable d'infections associées aux soins en réanimation en Turquie où une enquête de prévalence dans 56 réanimations du pays a pu noter que 21% des infections nosocomiales identifiées étaient liées à *Pseudomonas aeruginosa*, un chiffre ultérieurement confirmé par une enquête d'incidence, [132] mais également le premier pathogène nosocomial en réanimation au Brésil (toutes infections confondues), [133] dans la principale réanimation médico-chirurgicale du Koweït [134] et dans l'hôpital national de Nairobi au Kenya [135].

Pseudomonas aeruginosa est le deuxième micro-organisme identifié en réanimation en Iran (après *Acinobacter baumannii*) [136], à Chypre [137] (après *Staphylocoque aureus*), au Pakistan [138] (après *Escherichia coli*) et en Grèce [139] (après *Acinobacter baumannii*).

Il est le troisième micro-organisme responsable d'infections associées aux soins dans la plupart des réanimations d'Europe [140], au Canada et aux Etats-Unis [141] (après *Staphylocoque aureus* et *Echerichia coli*, en Thaïlande [141], dans l'hôpital de Riyad en Arabie saoudite [142] (après *Acinobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae*), et dans 3 réanimations de Malaisie [143] (après *Acinobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae*).

En France, *Pseudomonas aeruginosa* était le deuxième germe identifié en réanimation lors de l'enquête de prévalence de 2006 [144] et était le premier micro-organisme responsable d'infection nosocomiale identifié dans le réseau de surveillance nationale REA-RAISIN en 2011, il était ainsi identifié dans 16% des infections nosocomiales, tous types d'infection confondus. [145]

En réanimation, il est principalement responsable d'infections associées aux soins telles que les pneumopathies, les infections urinaires et les sepsis. [146,147]

Premier micro-organisme responsable de pneumopathie en réanimation en France et en Italie, deuxième ou troisième micro-organisme en Allemagne, *Pseudomonas aeruginosa* fait également partie des 3 premiers micro-organismes responsables d'infection urinaire dans les réanimations Européennes. [148,149,150]

Dans les pays occidentaux les patients de réanimation pédiatrique sont différents des patients de réanimation adulte et les infections à *Pseudomonas aeruginosa* en pédiatrie sont essentiellement des infections pulmonaires. [151] Il existe par ailleurs des variations intra et inter hospitalières dans la répartition des micro-organismes responsables de pneumopathie entre la réanimation pédiatrique et la réanimation néonatale. [152]

Physiopathologie



IV. Physiopathologie :

La physiopathologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* est un élément important qui dans le cadre de la multi-résistance croissante pourrait permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Pour *Pseudomonas aeruginosa*, celle-ci est multifactorielle, complexe faisant intervenir des facteurs liés à l'individu, et des facteurs de virulence bactériens dont la multiplicité peut expliquer le caractère invasif de ce pathogène.

IV.1. Facteurs liés aux patients :

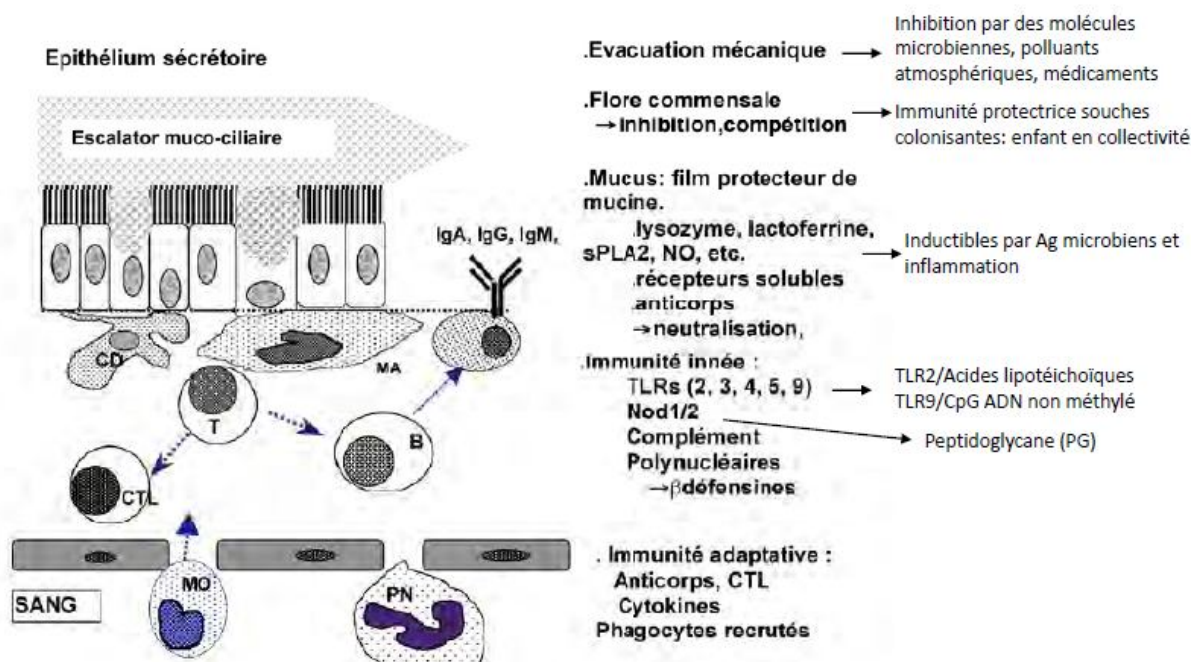


Figure 8 : les principaux mécanismes de défense de l'hôte (Alonso, Med Mal Inf 2008).

La réponse de l'hôte

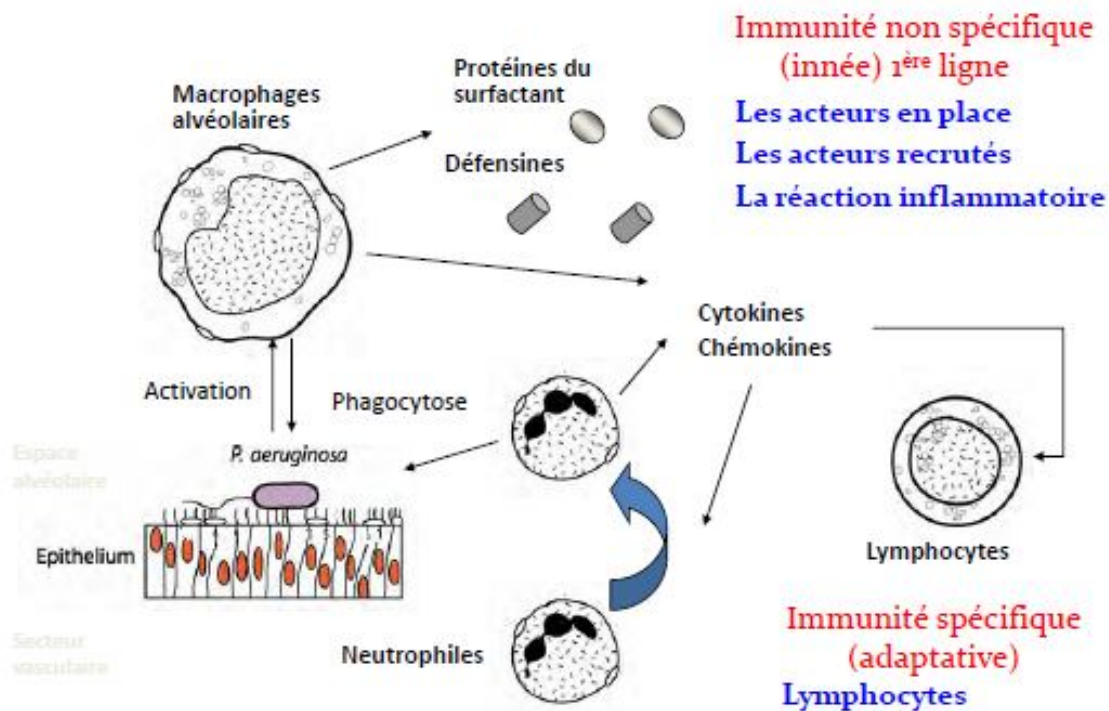


Figure 9 : la réponse de l'hôte en contact avec *Pseudomonas aeruginosa* (mapar.org 2014).

La clairance de *Pseudomonas aeruginosa* des voies respiratoires nécessite la coordination de plusieurs effecteurs, dont l'épithélium du tractus respiratoire et les cellules phagocytaires résidentes et recrutées. Outre ce système immunitaire inné, la réponse immunitaire acquise est également essentielle à une défense effective.

L'épithélium respiratoire joue le rôle de barrière physique et contribue à la clairance mucociliaire par les battements ciliaires. De plus, de nombreuses cascades de signalisation cellulaire conduisent à l'expression de mucines, de peptides antimicrobiens, de chémokines permettant le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles [153,154]. Plusieurs travaux expérimentaux ont

montré le rôle essentiel des récepteurs de type Toll dans la clairance bactérienne pulmonaire [155,156]. Bien que les macrophages alvéolaires soient les premiers éléments de réponse cellulaire par leur fonction phagocytaire, pro-inflammatoire et antibactérienne, leur rôle n'a pas été clairement défini dans l'infection pulmonaire aiguë à *Pseudomonas aeruginosa*.

A l'opposé, les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle majeur [157,158] ; de ce fait la neutropénie est un terrain idéal au développement d'une pneumonie sévère.

La mise en jeu de tous ces mécanismes est intriquée avec la production de cytokines et chémokines.

Ainsi, toute dysfonction favorisant la progression, l'adhésion et/ou la prolifération de *Pseudomonas aeruginosa* est un facteur prédisposant à la colonisation ou l'infection.

Par exemple, l'intubation trachéale altère la barrière entre l'oropharynx et la trachée avec des perturbations de la clairance mucociliaire, une toux moins efficace et favorise l'entrée des pathogènes. Les anomalies de la barrière muqueuse, par exemple les mucites induites par la chimiothérapie anticancéreuse, représentent un autre facteur favorisant. Dans la mucoviscidose, le dysfonctionnement du récepteur CFTR au niveau de l'épithélium respiratoire et des glandes muqueuses aurait plusieurs implications dans la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, et notamment la production d'un mucus visqueux « déshydraté » interférant avec la clairance mucociliaire, induisant une lésion de la barrière épithéliale respiratoire et exposant de nouveaux récepteurs de surface [159,160].

De plus, ces patients présentent des perturbations qualitatives et quantitatives du surfactant, notamment de SP-A et SP-D qui sont impliquées dans la réponse immunitaire innée anti-pseudomonas [161].

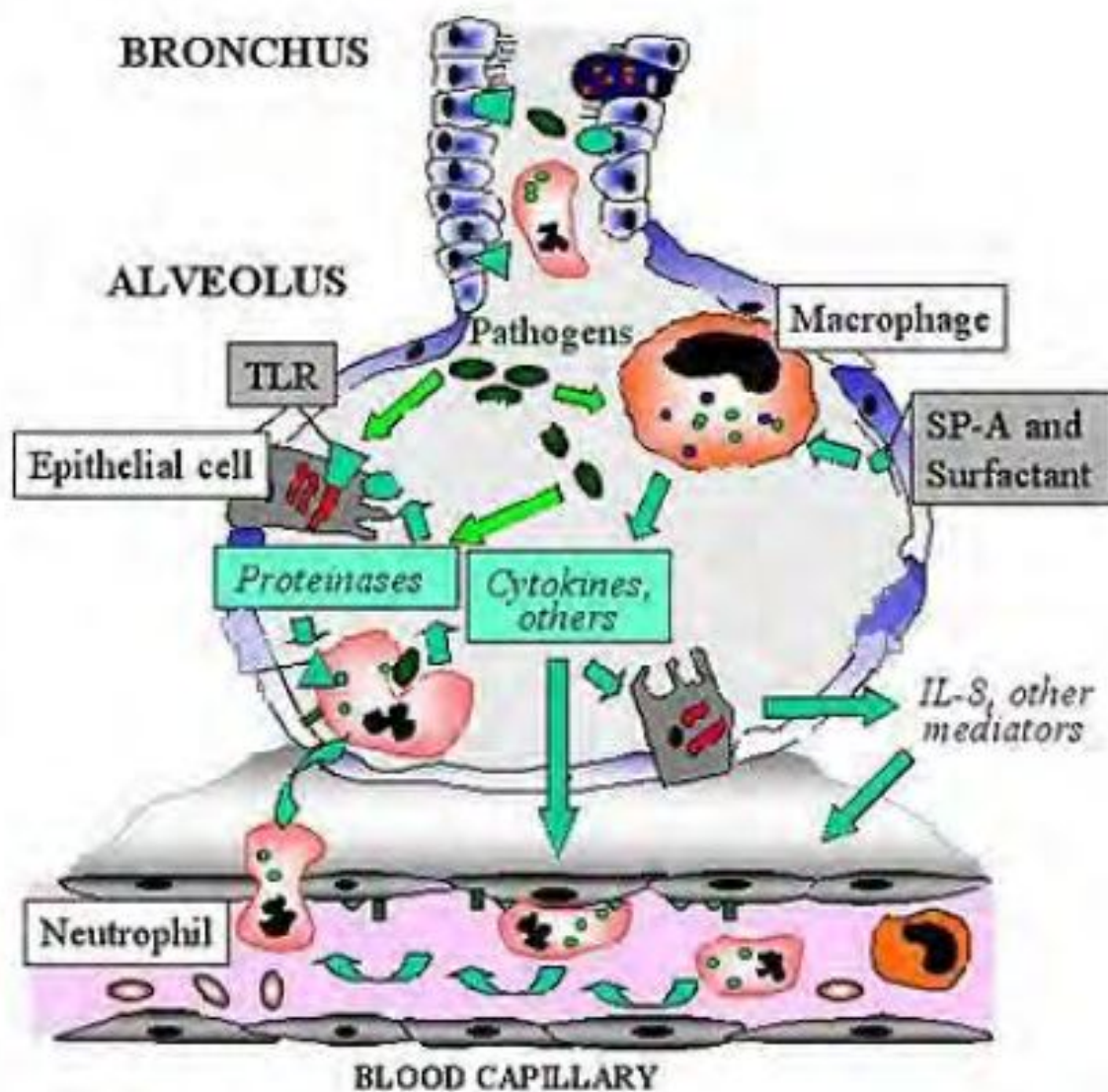


Figure 10 : La réponse inflammatoire au sein d'un alvéole pulmonaire au contact de *Pseudomonas aeruginosa* (mapar.org 2014)

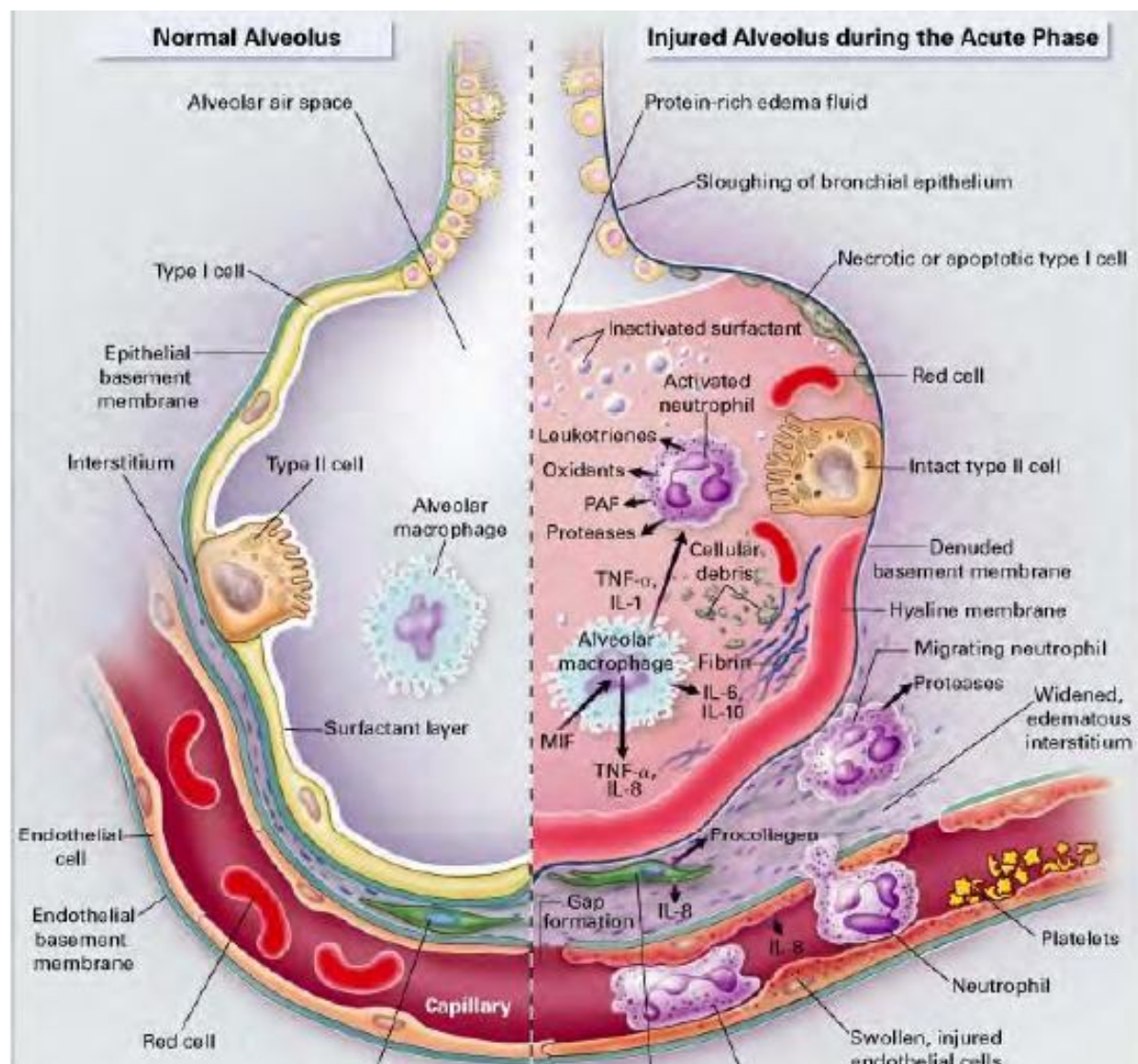


Figure 11 : pathogénecité de *Pseudomonas aeruginosa* à l'intérieure d'un alvéole pulmonaire (mapar.org 2014)

IV.2. Facteurs liés à la bactérie :

Pseudomonas aeruginosa est caractérisé par la complexité des mécanismes de virulence dont il dispose intervenant à toutes les étapes du processus infectieux. La première étape de la pathogénicité fait intervenir l'adhésion initiale du pathogène au niveau de l'épithélium respiratoire. Cette adhésion implique le flagelle, les lectines (PAIL et PAIIL) ainsi que les pili de type IV [162,163].

Au décours de cette première phase, *Pseudomonas aeruginosa* est capable de produire un grand nombre de facteurs de virulence par différents systèmes de sécrétion (Type I à III, et VI). Ces différents produits ont pour but d'induire une lésion tissulaire avec une atteinte épi et/ou endothéliale [164,165]. Les lectines ont en particulier montré in vitro un potentiel pathogène spécifique ou une capacité plus importante de génération de biofilm [166,167].

Parmi les facteurs de virulence, le système de sécrétion de type III (SSTT) tient un rôle particulier. Les exotoxines produites par le SSTT sont au nombre de quatre :

ExoU, S, T et Y [168,169]. ExoS et ExoU sont les plus toxiques mais elles ont une présence mutuellement exclusive chez les différentes souches [170],

ExoU semble cependant présenter une pathogénicité particulière. In vitro, Sawa et al ont montré son rôle dans la pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* [171]. Dans un modèle de pneumonie, la même équipe a montré qu'ExoU était associé à une décompartmentalisation de la réponse inflammatoire responsable du choc septique au sein de ce modèle [172]. Ces données ont pu être confirmées en clinique : Roy-Burman et al ont montré que les souches exprimant le

SSTT étaient associées à un risque relatif de mortalité 6 fois plus élevé par rapport aux souches de phénotype négatif [173]. Ce risque relatif augmentait à 8,7 pour les patients infectés par une souche exprimant PcrV. Plusieurs autres études ont présenté des résultats concordants avec l'étude précédente chez les patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à *Pseudomonas aeruginosa* ou chez les brûlés [174,175].

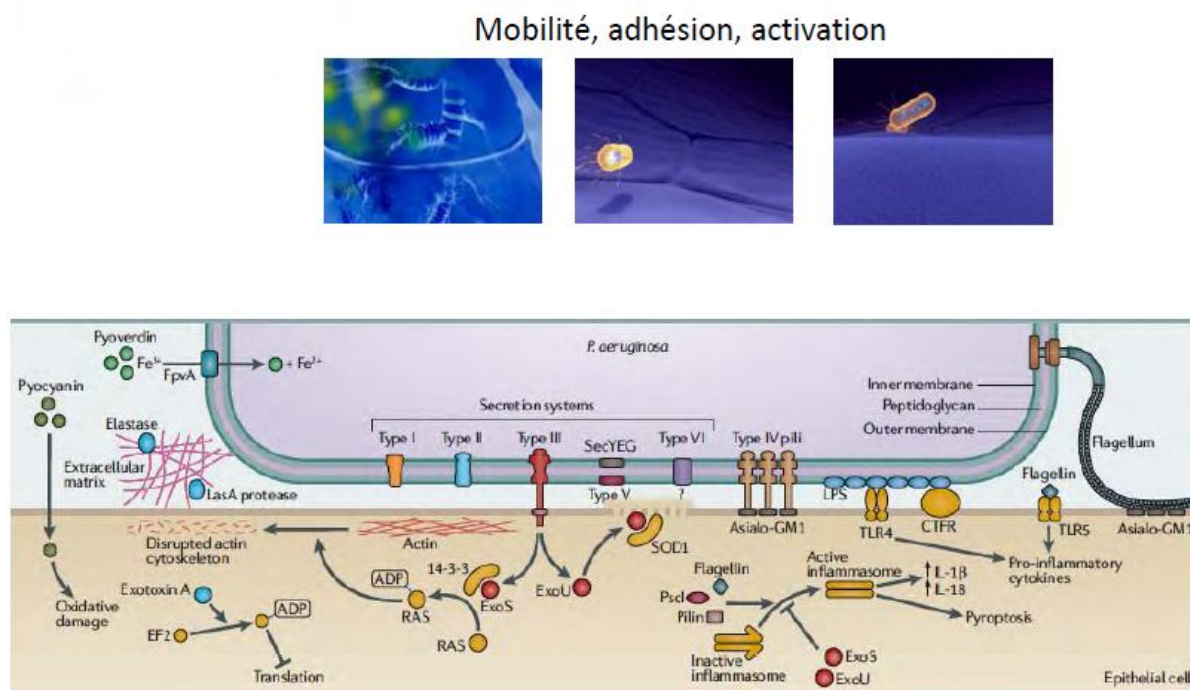


Figure 12 : les principaux mécanismes de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* en schéma (mapar.org 2014)

Au total, chez *Pseudomonas aeruginosa*, colonisation, invasion, dissémination et diffusion des toxines sont les étapes de la pathogenèse de l'infection.

Adhésines, fimbriae et slime favorisent la colonisation des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses facilitée encore par la cytotoxine, facteur leucopéniant, qui s'oppose à la phagocytose.

Protéase, élastase, hémolysine (phospholipase C), exotoxine A altèrent les tissus et détruisent le complément, les immunoglobulines et la fibronectine, protéine qui protège normalement les cellules épithéliales de l'adhérence bactérienne. Dans le poumon, la phospholipase C détruit le surfactant.

Toutes ces actions conduisent à une nécrose tissulaire et facilitent l'invasion de l'organisme par la bactérie. Lors de la phase de dissémination, l'exotoxine A et l'endotoxine du lipopolysaccharide peuvent être responsables de la survenue d'un état de choc. L'immunité locale spécifique d'organe a très probablement un rôle important dans le passage du stade de colonisation à un stade d'infection.

La part de ces facteurs locaux dans la survenue de l'infection est mal connue. Il a été montré que les IgA sécrétoires diminuaient l'adhérence des bactéries au niveau des voies aériennes et avec le lysozyme, facilitaient la phagocytose des bactéries.

Une étude réalisée chez des patients ventilés mécaniquement a suggéré que la diminution de production pulmonaire des IgA au niveau local pourrait précéder la survenue de pneumopathie nosocomiale. Il existerait par ailleurs une interaction pathogénique entre la colonisation pulmonaire à candida et le risque de pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les sujets sains se défendent habituellement bien contre une colonisation faible mais en cas de souche virulente, à forte capacité d'adhérence aux cellules, les moyens de défense naturels sont rapidement débordés et l'infection se développe avant qu'une immunité spécifique puisse s'installer. Les patients de réanimation sont ainsi, de part leur pathologie initiale et l'immunodépression relative dont ils sont victimes, plus à risque de développer une infection en cas de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnostic positif



V. Diagnostique positif :

V.1. Diagnostique positif clinique : les infections à *Pseudomonas aeruginosa* en unité de soin intensif :

Tableau III : les principales pathologies causées par *Pseudomonas aeruginosa*. [176]

TABLEAU I PRINCIPALES PATHOLOGIES CAUSÉES PAR <i>P. AERUGINOSA</i> ET CLASSÉES SELON LE SITE D'INFECTION (ADAPTÉ DE (2))		
Site d'infection	Pathologie spécifique	Fréquence (dans une population à risque)
tractus respiratoire	– pneumonie aiguë – infections chroniques de l'arbre bronchique	fréquent (hôpital; soins intensifs) mucoviscidose
sang	– bactériémie and septicémie	fréquent
tractus urinaire	– infections aiguës – infections chroniques	relativement fréquent (complications suite à la présence de corps étrangers)
oreille	– otite externe (« oreille du nageur ») – otite externe maligne – otite moyenne chronique suppurative	fréquent
peau et tissus mous	– dermatite – infections de plaie – infections de brûlures	relativement fréquent (traumatismes)
	– <i>ecthyma gangrenosa</i> – pyodermite – folliculite – <i>acne vulgaris</i> résistant	patients neutropéniques
œil	– kératite (ulcère cornéen) – enophtalmie – ophtalmie néonatale	rare (traumatisme)
système nerveux central	– méningite – abcès cérébral	rare (secondaire à une neurochirurgie ou à un traumatisme)
cœur	– endocardite	rare (abus de drogues intraveineuses)
os et articulations	– pyoarthrose sténoarticulaire – ostéomyélite vertébrale – infection de la symphyse pubienne – ostéochondrite du pied – ostéomyélite	rare
tractus gastro-intestinal	– entérocolite nécrosante – infections périrectales	rare

V.1.1. Les pneumopathies :

Les pneumopathies nosocomiales touchent 13% des patients de réanimation selon le rapport national de la surveillance REA-RAISIN et *Pseudomonas aeruginosa* représente 19% des germes identifiés. [177]

Un grand nombre de facteurs de risque d'acquisition d'une pneumopathie nosocomiale en réanimation, tous germes confondus, ont été identifiés : l'altération des défenses naturelles, la présence de dispositifs invasifs, la sédation, la présence d'un inoculum bactérien important, la dénutrition, une antibiothérapie sélective à l'admission, l'altération de l'état neurologique comme nous savons, la plupart des malades en unité de soin intensif sont comateux ce qui en résulte une majoration des complications de décubitus dorsal à savoir dans notre contexte les multiples fausse route, l'inhalation d'aérosols infectés, l'inoculation directe à travers la sonde trachéale au cours des manoeuvres d'aspiration, les micro-inhalations répétées de sécrétions pharyngées. La présence de comorbidités et une durée prolongée de séjour et d'intubation sont également régulièrement cités. [178]

Par contre les facteurs de risque de pneumopathie spécifiques à un micro-organisme donné sont peu décrits. Concernant les pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa*, une étude réalisée en 2013 [179] a pu déceler de multiples facteurs augmentant le risque d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* qui sont comme suit :

L'âge, l'immunodépression, une chirurgie, un antécédent d'antibiothérapie, une sonde gastrique, une broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) et un antécédent de trachéo-bronchite pendant le séjour. Et son oublier que la majorité des patients en réanimation sont sous ventilation mécanique, la sonde d'intubation endotrachéale ou la canule de trachéotomie court-circuitent les défenses mécaniques respiratoires et altèrent la fonction mucociliaire.

Au cours des bronchopneumopathies acquises sous ventilation artificielle, l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* doit être considéré comme facteur de gravité.

Tableau IV : principaux facteurs de risque d'acquisition de pneumopathie nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* (Venier et al. CMI 2011):

Caractéristiques individuelles	Pneumopathie à <i>P. aeruginosa</i> (N = 967 patients)	Pneumopathie à un autre micro-organisme (N = 2870 patients)	p
Sex ratio (M/F)	2,1	2,3	ns
	Moyenne (DS)	Moyenne (DS)	
Age (années)	64,2 (16,0)	60,5 (18,2)	<0,01
IGSII	49,6 (17,8)	47,7 (18,3)	<0,01
Durée de séjour	14,8 (12,9)	10,8 (11,7)	<0,01
Durée de ventilation mécanique	13,7 (12,3)	9,7 (9,4)	<0,01
	n (%)	n (%)	
Nombre de réintubation	0,8 (1,6)	0,6 (1,0)	<0,01
Origine			–
Domicile	452 (47%)	1647 (57%)	<0,01
Hospitalisation	434 (45%)	1077 (38%)	<0,01
Autre réanimation	80 (8%)	144 (5%)	<0,01
Antibiotiques à l'admission	720 (75%)	1609 (57%)	<0,01
Traumatisme	85 (9%)	533 (19%)	<0,01
Diagnostic Médical	692 (72%)	1961 (68%)	ns
Chirurgical	274 (28%)	897 (32%)	
Immunodépression	145 (15%)	361 (13%)	0,04

V.1.2. les infections urinaires :

Les infections urinaires nosocomiales en réanimation sont moins fréquentes que les pneumopathies (5,3% des patients sondés selon le rapport national de la surveillance

REARASIN 2009) [180] mais la part des infections à *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas négligeable (14% des germes identifiés en cas d'infection urinaires selon le même rapport) et la prise en charge d'une telle infection peut s'avérer plus complexe du fait du profil naturellement résistant de ce micro-organisme.

Là encore si des facteurs de risque d'acquisition d'une infection urinaire ont été décrits : sondage urinaire prolongé, sexe féminin, obstacle sur les voies urinaires, résidu vésical, séjour prolongé en réanimation ou antibiothérapie antérieure [181,182,183] , peu d'études ont analysé les facteurs de risques spécifiques d'une infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa*.

A ce jour, les facteurs de risque d'infection urinaire identifiés sont une vessie neurologique, un antécédent de chirurgie de la prostate et la prise au long court de corticoïdes ou d'antibiotiques.

Tableau V : les principaux facteurs de risque d'acquisition d'infection urinaire nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* (Venier et al. CMI 2011):

Caractéristiques individuelles	IU à <i>P. aeruginosa</i> (N = 525 patients)	IU à un autre micro-organisme (N = 2727 patients)	p
Sex ratio (M/F)	2,0	0,9	<10 ⁻²
	Moyenne (DS)	Moyenne (DS)	
Age (années)	64,5 (17,3)	63,8 (16,6)	ns
IGSII	57,6 (93,8)	53,9 (85,1)	ns
Durée de séjour	23,5 (12,9)	15,2 (14,7)	<10 ⁻²
Durée de sondage urinaire	22,2 (18,4)	14,2 (14,1)	<10 ⁻²
	n (%)	n (%)	
Origine			
Domicile	262 (50%)	1473 (55%)	–
Hospitalisation	214 (41%)	1088 (40%)	ns
Autre réanimation	45 (9%)	139 (5%)	<0,05
Antibiotiques à l'admission	351(67%)	1444 (54%)	<0,05
Traumatisme	62 (12%)	370 (13%)	ns
Diagnostic Médical	358 (68%)	1940 (71%)	
Chirurgical	166 (32%)	774 (29%)	ns
Immunodépression	458 (12%)	2383 (11%)	ns

V.1.3. les infections sur cathètes : [184]

Les bactériémies, dont l'origine est le plus souvent un cathéter veineux, représentent la quatrième cause des infections acquises en réanimation. Une étude prospective effectuée dans les services de réanimation de huit hôpitaux français a montré que *Pseudomonas aeruginosa* était associé dans 3 à 6% des infections sur cathètes.

Dans cette même étude, la culture de l'extrémité des cathètes centraux était positive avec *Pseudomonas aeruginosa* dans 10,6 %, et celle des cathètes périphériques dans 7 % des cas.

Quel que soit le mécanisme de la colonisation (externe, interne ou par voie hématogène), *Pseudomonas aeruginosa* vient coloniser le manchon fibrineux qui tapisse la portion intravasculaire du cathéter, aussi bien sûr sa face endoluminale qu'à sa face externe.

V.1.4. les méningites :

Rare chez l'adulte, la méningite à *Pseudomonas aeruginosa* est souvent postopératoire (neurochirurgical), à la suite du drainage de liquide céphalorachidien (LCR), post-traumatique (fracture de la base du crâne) ou en relation avec une infection contiguë (sinusite maxillaire). une exploration à l'aide d'un instrument souillé (ponction lombaire, rachianesthésie), une infection des voies urinaires, des poumons, de l'endocarde, une maladie sous-jacente (cancer de la tête, du cou) peuvent entraîner un envahissement du sang par les bactéries .

La méningite à *Pseudomonas aeruginosa* rechute occasionnellement. Ces récurrences seraient dues à des foyers de bactéries localisés au niveau d'un abcès du système nerveux central entre autres. Quelquefois, il existe des fuites de liquide céphalo-rachidien qui sont à l'origine de méningite récurrente ou chronique. D'autre fois, il peut s'agir d'une tumeur du système nerveux central ou d'un cathéter libérant de façon continue des germes pathogènes.

V.1.5. les péritonites :

Dans une étude portant sur 93 cas de péritonites nosocomiales, *Pseudomonas aeruginosa* n'était impliqué que dans quatre cas. Ces péritonites nosocomiales sont secondaires soit à

- un acte chirurgical le plus souvent digestif, par contamination du champ opératoire ou par lâchage d'anastomoses digestives, qui sont favorisées par l'existence d'une ascite, par la présence de tissus septiques ou ischémiques et par des difficultés techniques à réaliser des sutures étanches ;
- un geste endoscopique (sphinctérotomie de la papille, pose d'endoprothèse biliaire, exérèse de polypes, sclérose de varices œsophagiennes, ...) ou radiologique invasif (cholangiopancréatographie rétrograde, opacification des voies biliaires par voie transhépatique).

V.1.6. les endocardites :

Les endocardites à *Pseudomonas aeruginosa* surviennent après mise en place de Cathéter de Swan-Ganz ou après chirurgie cardiaque. Elles intéressent plus souvent le cœur gauche, et plus souvent les valves aortiques que mitrales. Les signes cutanés sont souvent présents et les embolies cérébrales septiques fréquentes.

V.1.7. Les infections cutanées:



Figure 13 : photo d'une patiente souffrante d'une pyodermite à *Pseudomonas aeruginosa* .(vulgaris.medical).

Les pyodermites sont des lésions dues à *Pseudomonas aeruginosa* qui commencent

Généralement par une vésicule puis disséminent et donnent lieu à des hémorragies et à une nécrose. Ce germe peut également, occasionnellement, entraîner une gangrène des extrémités, du périnée, du visage et de la partie supérieure du pharynx.

Cette variété de lésions survient après un traumatisme, une abrasion de la peau, une brûlure, une plaie, une escarre chez une personne constamment alitée.

Pseudomonas aeruginosa se complaît dans les milieux humides, c'est pour cette raison que les macérations du périnée faisant suite au port de couches entraîne la survenue de pyodermites. Cette pathologie survient également chez les individus présentant une leucopénie.

Une des caractéristiques de la pyodermite à *Pseudomonas aeruginosa* est la présence d'un écoulement de coloration bleue tirant sur le gris, associée à une odeur fruitée caractéristique. Chez le grand brûlé, des septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* viennent compliquer des brûlures locales et surtout favorisent la progression de l'infection par *Pseudomonas aeruginosa*. Elles sont facilitées par l'utilisation de nombreux antibiotiques et les carences ainsi que le mauvais état général de ces patients, en rapport avec la brûlure. *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre des infections de la peau et des tissus mous, est également responsable de rash diffus (éruption) s'accompagnant de vésicules, ou de papules. Ces dernières sont circonscrites, de taille réduite.

V.1.8. Les infections auriculaires :



Figure 14 : la première photo à gauche est celle d'une otite moyenne aiguë à *Pseudomonas aeruginosa*, la deuxième à droite celle d'une otite externe maligne.(vulgaris.medical).

Ce type d'infection est relativement fréquent et touche spécifiquement le conduit auditif externe, essentiellement chez les personnes qui sont en contact fréquent avec l'eau (« oreilles des piscines »). En effet, *Pseudomonas aeruginosa* adore les milieux humides et de ce fait il se multiplie plus rapidement dans cet environnement.

Cette bactérie est également à l'origine d'otite externe maligne apparaissant le plus souvent chez les personnes âgées et diabétiques.

L'examen du tympan montre une perforation de celui-ci. L'évolution se caractérise par un envahissement des régions voisines (la mâchoire inférieure, glandes Salivaires, mastoïde, os temporal) à l'origine d'une ostéite évoluant vers la base du crâne et atteignant les 7^e, 9^e, 10^e, et 11^e paires crâniennes.

V.1.9. Les infections oculaires :

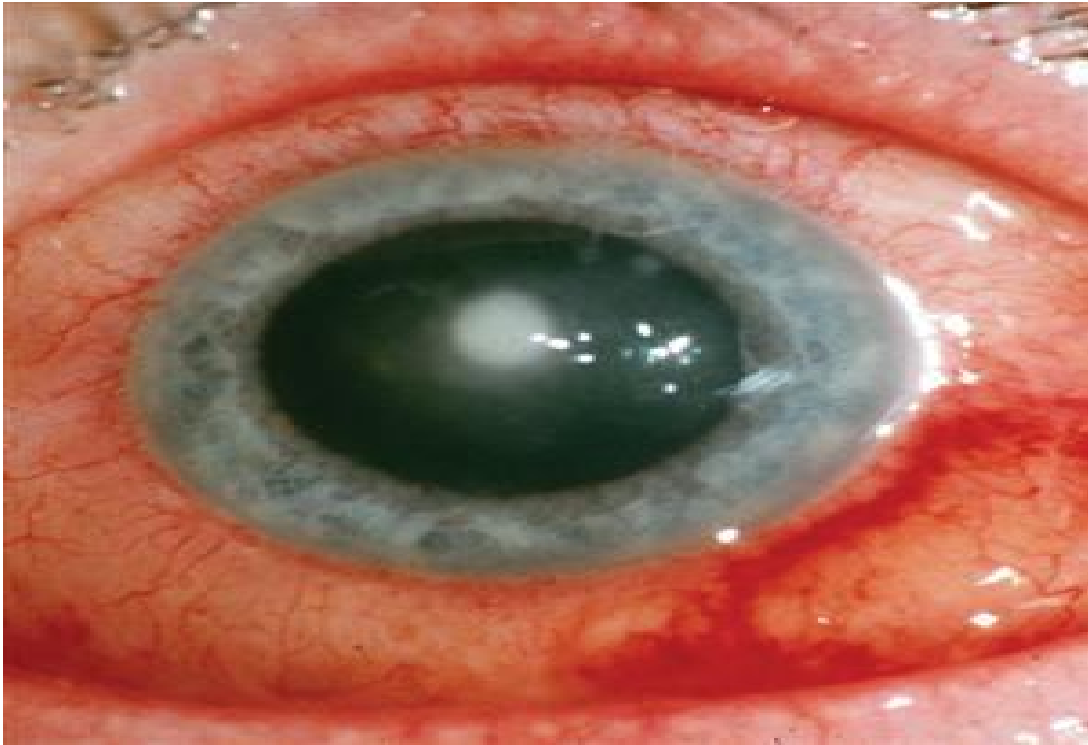


Figure 15 : ulcère de la cornée chez un malade intubé en réanimation. (vulgaris.medical)

Pseudomonas aeruginosa est responsable de kératite, d'ulcères de la cornée et d'infection du globe oculaire. Généralement, on retrouve un léger traumatisme de la cornée ce qui a permis la pénétration des germes qui envahissent les tissus sous-jacents. Ces ulcères sont également retrouvés à la suite du port de lentilles, essentiellement de lentilles souples.

Néanmoins, les patients qui ont eu un séjour en soins intensifs, qui ont présenté un coma, qui ont subis une irradiation oculaire ou une trachéotomie, sont susceptibles de présenter une infection oculaire à *Pseudomonas aeruginosa*. L'évolution de ce type de kératite, qui débute généralement par un petit ulcère

central, se fait de façon centrifuge touchant progressivement une grande zone de la cornée, puis la sclère et le stroma sous-jacents. L'aggravation de ces lésions peut conduire à une véritable perforation de la cornée. Celle-ci peut se faire en deux à trois jours (parfois plus). À long terme, une endophtalmie risque de survenir, et dans ce cas le pronostic le visuel est mis en jeu.

V.1.10. les infections osseuses :

Ce sont essentiellement les vertèbres qui sont touchées, faisant suite à une infection des voies urinaires ou à une intervention chirurgicale sur l'appareil urogénital. Les toxicomanies par voie intraveineuse peuvent également entraîner ce type d'infection.

Les vertèbres intéressées par cette pathologie sont essentiellement les vertèbres lombaires et le sacrum. Chez l'individu jeune, ce sont les vertèbres cervicales et les vertèbres sacrées qui sont affectées.

Cette affection touche quelquefois l'articulation entre les côtes et le sternum. Il faut également signaler les infections de la symphyse pubienne qui font généralement suite à une intervention chirurgicale sur le bassin ou à une toxicomanie intraveineuse, comme pour l'arthrite suppurée sternoclaviculaire.

La contamination du tissu autour d'une fracture osseuse est également possible : il s'agit d'une ostéomyélite chronique par contiguïté. Ces affections sont quelquefois secondaires à une fracture ouverte (chez les polytraumatisés) ou après intervention chirurgicale cardiaque.

V.2.La gravité clinique :

Les souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* responsables d'infections pourraient être plus résistantes et plus virulentes que les autres souches. [185,186] Cette donnée reste néanmoins controversée. L'étude sur 7 ans des données de surveillance nationale Allemande des infections nosocomiales en réanimation a identifié l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* résistant comme facteur de risque indépendant de décès en cas de pneumopathie nosocomiale.

Une étude Parisienne a noté une absence de surmortalité chez les patients infectés par un *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la pipéracilline versus ceux infectés par un *Pseudomonas aeruginosa* sensible, ce en ajustant sur les critères de gravité et corroborant les résultats d'une étude antérieure réalisée aux Pays-Bas.

Les infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation peuvent être d'évolution sévère chez les patients présentant des comorbidités tels que immunodéprimés ou cancéreux avec une mortalité attribuable variant de 30 à 50% selon les études. [187,188] Pour tout type de patients confondus, *Pseudomonas aeruginosa* a été relié à un excès de mortalité en cas de pneumopathie [189,190,200] et lié à une augmentation de la durée de séjour et de la durée de ventilation. [201]

Le pronostic rapporté des septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* est sévère avec une mortalité supérieure à 50% dans certaines études, conditionnée par les comorbidités, la précocité et le choix du traitement (efficace dans les 24 heures). [202,203,204,205,206,207]

Un sepsis à *Pseudomonas aeruginosa* pourrait conduire à une fréquence plus élevée de détresse respiratoire secondaire et entraîner une durée de séjour plus longue qu'un sepsis à un autre micro-organisme. [208]

Les infections oculaires par *Pseudomonas aeruginosa* sont rares en réanimation mais gravissimes, pouvant rapidement entraîner une panophtalmie appelée avec raison « fonte purulente de l'oeil ». [209]

V .3.Le diagnostique biologique : [210]

V.3.1.Les prélèvements :

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

V.3.2.Culture :

Pseudomonas aeruginosa se développe facilement sur milieux ordinaires en aérobiose stricte. La culture est possible à 41°C. Colonies ont une fluorescence sous lumière ultraviolette, odeur fruitée. Il est mobile grâce à un cil polaire. Pour les prélèvements plurimicrobiens ou surtout pour les isollements à partir des liquides en hygiène hospitalière ou pour le contrôle des eaux, il est bon d'utiliser le milieu sélectif au cétrimide. Sur les milieux électifs pour entérobactéries, il forme des colonies "lactose -". Le milieu de Kligler en particulier apparaît rouge en surface (lactose -) et inchangé en profondeur (pas de culture en anaérobiose et pas de production d'H₂S). En surface, la culture présente des reflets métalliques assez évocateurs.

Les colonies de *Pseudomonas aeruginosa* (figure 21) sont de trois types :

1) Les colonies 'la' (large) sont grandes, rugueuses avec un centre plus bombé (colonies en œufs sur le plat) et un bord irrégulier. Très souvent, les colonies 'la' présentent de petites plages d'autolyse donnant un reflet irisé ou métallique caractéristique.

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

3) Les colonies muqueuses sont bombées, opaques visqueuses, filantes, ou parfois

coulantes. Elles possèdent une pseudocapsule constituée d'alginate.

Les souches isolées de prélèvement cliniques donnent généralement des colonies 'la' alors que les souches isolées de l'environnement donnent le plus souvent des colonies sm.

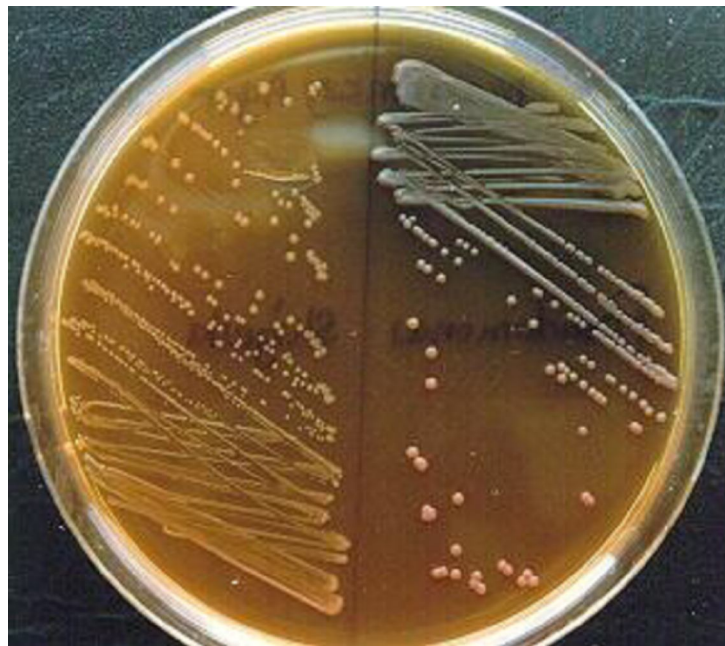


Figure 16 : l'aspect des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* [211].

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

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

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

V .3.3. Caractères biochimiques :

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

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

D'autres caractères sont utiles pour le diagnostic d'espèce Indole (-), urée (-), TDA (-) (tryptophane-désaminase), H₂S (-), gélatine (+), ONPG (-) (orthonitrophényl galactose), Nitrate - réductase (+), LDC (-) (Lysine - décarboxylase), ODC (-) (Ornithine -décarboxylase), ADH (+) (Arginine - deshydrogénase).

Pseudomonas aeruginosa est capable d'utiliser de nombreux substrats carbonés comme seule source de carbone et d'énergie glucose, acide lactique, acide acétique, arginine, mannitol, citrate, malonate ...

La réalisation d'un test d'assimilation des substrats carbonés ou auxanogramme est utile pour reconnaître l'espèce et différencier les biotypes.

V.3.4. Sérotypage :

❖ Méthodes phénotypiques

Si les méthodes phénotypiques et les données de l'antibiogramme sont adaptées à l'identification et à l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques, elles ne sont pas assez discriminantes pour des études épidémiologiques [212]. En effet, les caractéristiques phénotypiques ne sont pas toujours exprimées ou peuvent varier avec le temps acquisition de résistances ou apparition de souches non ou polyagglutinables avec *Pseudomonas aeruginosa* [213].

La méthode de sérotypage, particulièrement simple, fondée sur la reconnaissance de 17 antigènes lipopolysaccharidiques O différents, est une méthode de typage de première intention toujours valable pour *Pseudomonas aeruginosa*. La souche de référence PAO1, dont le génome a été entièrement séquencé [214], est une souche de sérotype O5. À partir de deux collections de souches, des chercheurs ont analysé la diversité génétique des régions codant la biosynthèse de l'antigène Oils ont montré que le G + C % des différents gènes codant les sérotypes O est compris entre 46 et 55 alors que le G + C % total de *Pseudomonas aeruginosa* est de 67.

Cette constatation suggère une acquisition ancestrale de type horizontal du matériel génétique codant les sérotypes O. [215].

Les sérotypes majoritaires sont O3, O6, O1, O11. Certains sérotypes sont plus fréquemment impliqués dans des épidémies hospitalières et s'avèrent plus résistants aux antibiotiques O11, O12.

Méthodes génotypiques

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

Les marqueurs moléculaires à privilégier doivent être hautement reproductibles et discriminants. De plus, ces méthodes doivent être de réalisation aisée et rapide. Selon la Society for Health Care Epidemiology of America [216], **l'électrophorèse** en champ pulsé (ECP) constitue la méthode de référence pour le typage de *Pseudomonas aeruginosa* [217]. Cette technique est très discriminante, permettant notamment de détecter des variations de l'ordre de 20% des fragments sur des isolats successifs de *Pseudomonas aeruginosa* collectés pendant deux ans chez des patients atteints de mucoviscidose [218].

D'autres méthodes de typage moléculaire ont été décrites comme les techniques d'amplification génique aléatoire (AP-PCR, RAPD) [219] et la ribotypie. Les techniques d'amplification géniques aléatoires, bien que moins discriminantes que l'ECP, sont des techniques plus rapides qui permettent un premier criblage des isolats. La ribotypie est une technique stable dans le temps, utilisable lors de phénomènes épidémiques et pouvant être automatisée mais son pouvoir discriminant est un peu moindre que l'ECP [219]. La sélection des isolats pour le typage et l'analyse des données (au mieux avec l'aide de systèmes informatiques) doivent être réalisées selon les recommandations internationales [220]. À elles seules, les techniques de biologie moléculaire, bien que performantes techniquement, sont insuffisantes pour permettre une analyse détaillée de l'épidémiologie de ces bactéries hospitalières.

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

V.3.5. Sérodiagnostic : [221]

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

V.3.6. Réalisation d'antibiogramme : [222]

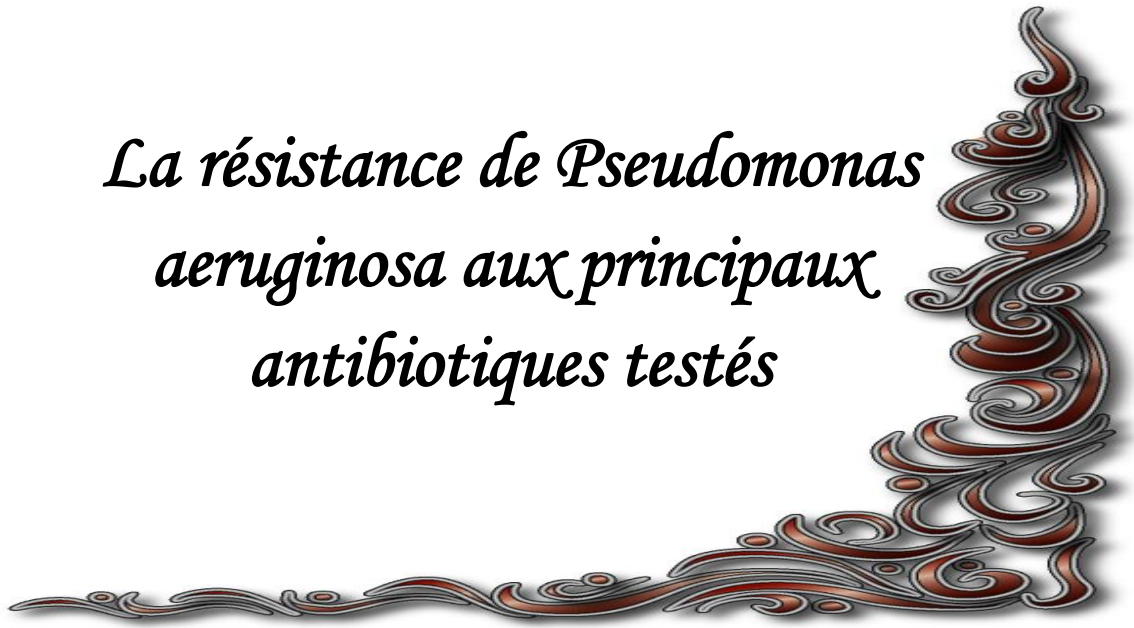
La réalisation d'antibiogramme par diffusion pour *Pseudomonas aeruginosa* ne requiert pas de précautions particulières et peut être aisément réalisée sur le milieu standard de Mueller-Hinton. On veillera simplement à ne pas utiliser un inoculum trop lourd, qui ne permet pas d'obtenir des colonies juste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

La standardisation de l'inoculum se fait à partir d'une culture en phase exponentielle de croissance (10⁹ bactéries/ml) diluée de façon à obtenir 10⁵ bactéries/ml.

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

La liste des antibiotiques à tester figure dans le tableau . *Pseudomonas Aeruginosa* étant naturellement résistant à de nombreux antibiotiques, en particulier en raison de la production d'une bêta-lactamases chromosomique à bas niveau, toute sensibilité à une aminopénicilline, à une C1G ou C2G doit évoquer une erreur d'identification. Il en va de même face à une sensibilité à la kanamycine, chloramphénicol, tétracycline, triméthoprim, rifampicine ou quinolone de première génération .

*La résistance de Pseudomonas
aeruginosa aux principaux
antibiotiques testés*



VI. La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux principaux antibiotiques testés :

Pseudomonas aeruginosa présente un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. Ainsi, les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont de nombre limité et sont représentées par certaines β -lactamines (pipéracilline et ticarcilline, avec ou sans inhibiteur, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème, méropénème, doripénème), les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine), les aminosides (sauf la kanamycine), la fosfomycine et la colimycine. Les résistances acquises pour ces antibiotiques sont cependant très fréquentes, résultant de l'accumulation de mécanismes de résistance liés à des mutations chromosomiques et à l'acquisition de gènes transférables.

VI.1. La résistance naturelle :

Outre un arsenal assez impressionnant de facteurs de virulence, *Pseudomonas aeruginosa* possède naturellement les mécanismes lui permettant de résister à de nombreux antibiotiques.

Cette caractéristique explique en grande partie son succès à l'hôpital où la pression de sélection est forte. La résistance intrinsèque du bacille pyocyanique résulte de l'action combinée de plusieurs mécanismes, potentialisés par la très faible perméabilité de la membrane externe (10 à 100 fois moins que chez *Escherichia coli*). En effet, en limitant la vitesse de pénétration intracellulaire des antibiotiques, cette membrane favorise l'action d'enzymes hydrolytiques ou modificatrices, ou de systèmes d'efflux [223].

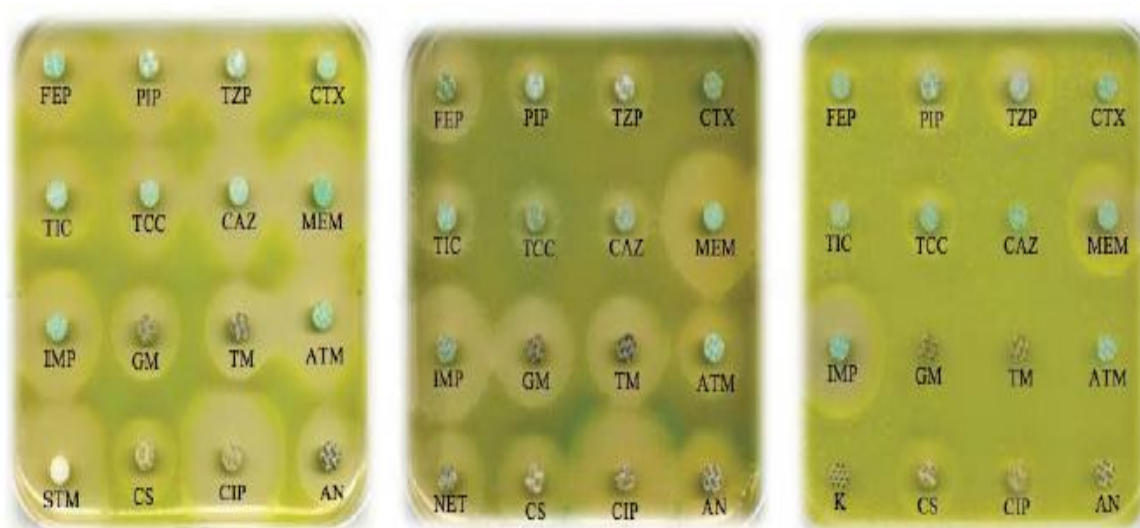
Contrairement à des espèces proches comme *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida*, le bacille pyocyanique est naturellement résistant à plusieurs aminosides dont la kanamycine en raison de la production d'une phosphotransférase APH(3')-IIb [224] (*figure 17*). Par ailleurs, presque toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* produisent une β -lactamase à large spectre, dénommée AmpC, dont l'expression est induite par certaines β -lactamines. Cette enzyme appartient à la classe C de Ambler. Elle hydrolyse rapidement les aminopénicillines (amoxicilline et ampicilline), les céphalosporines de première (C1G) et de deuxième (C2G) génération, mais affecte peu, lorsqu'elle est produite à un niveau basal, la ticarcilline(carboxypénicilline), la pipéracilline (uréidopénicilline), les céphalosporines de troisième génération (C3G) telles que la ceftazidime et le céfépime ou les carbapénèmes (imipénème, méropénème et doripénème). En revanche, par un mécanisme encore mal compris, l'enzyme AmpC est capable de « neutraliser » le céfotaxime et la ceftriaxone, conférant ainsi au bacille pyocyanique une résistance naturelle de bas niveau à ces antibiotiques largement utilisés en milieu hospitalier [225] (*figure 17*). Ce phénomène de « neutralisation » explique aussi les images d'antagonisme que l'on peut voir sur un antibiogramme par diffusion lorsqu'un disque de carbapénème est situé au voisinage d'un disque de ceftazidime, de pipéracilline ou de ticarcilline.

La β -lactamase, dont la production est fortement induite par le carbapénème, parvient à réduire l'activité de ces trois molécules malgré leur assez bonne résistance à l'hydrolyse. Il faut noter qu'une autre β -lactamase naturelle appartenant à la classe D de Ambler, appelée OXA-50 ou PoxB, a également été identifiée chez *Pseudomonas aeruginosa* [226,227].

Toutefois, son rôle dans la résistance naturelle de la bactérie aux β -lactamines reste assez marginal compte tenu de sa faible activité et de son spectre restreint. *Pseudomonas aeruginosa* est capable de produire pas moins de douze systèmes d'efflux actif différents appartenant à la famille RND (Resistance Nodulation cell Division).

Toutefois, seuls deux de ces systèmes appelés Mex (Multiple efflux) contribuent réellement à la résistance naturelle aux antibiotiques [228]. Les niveaux de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux β -lactamines, aux aminosides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, aux sulfamides, aux macrolides, au triméthoprim et au chloramphénicol dépendent en grande partie de la production constitutive (permanente) d'une pompe dénommée MexAB-OprM (association des protéines MexA + MexB + OprM) [229] et de la production inductible (déclenchée par la présence d'antibiotique) d'une autre pompe appelée MexXY/OprM [230,231]. Ces systèmes fonctionnent grâce à l'énergie de la membrane cytoplasmique en couplant l'efflux de leurs substrats à l'entrée de protons.

La résistance naturelle de *Pseudomonas aeruginosa* résulte donc de la superposition complexe de plusieurs processus qui tendent, soit à inactiver les antibiotiques, soit à les empêcher d'atteindre leur cible intracellulaire.



A. Phénotype sauvage.

B. Phénotype hyperproduction de la céphalosporinase AmpC.

C. Phénotype β -lactamase à spectre élargi (PER-1).

FEP , céfépime	GM , gentamicine
PIP , pipéracilline	TM , tobramycine
TZP , pipéracilline/tazobactam	ATM , aztréonam
CTX , céfotaxime	K , kanamycine
TIC , ticarcilline	CS , colistine
TCC , ticarcilline/acide clavulanique	CIP , ciprofloxacine
CAZ , ceftazidime	AN , amikacine
MEM , méropénème	STM , streptomycine
IMP , imipénème	NET , nétilmycine

Figure 17 : phénotypes de résistance les plus souvent rencontrés dans un laboratoire de biologie médicale.

VI.2.la résistance acquise généralités :

Le bacille pyocyanique peut utiliser tout un ensemble de mécanismes pour échapper à l'action des antibiotiques auxquels il est habituellement sensible. Certains mécanismes qualifiés d'intrinsèques (propres à l'espèce) apparaissent sous l'effet de mutations spontanées. Ainsi, certains mutants sont capables de surproduire (20 à 500 fois) la céphalosporinase naturelle AmpC, certains de surproduire un ou plusieurs systèmes d'efflux Mex, tandis que d'autres présentent une perméabilité membranaire réduite par altération d'une porine (OprD principalement) ou encore synthétisent des cibles cellulaires ayant perdu toute affinité pour les antibiotiques (cas des fluoroquinolones). Ces mutations qui surviennent à des fréquences allant de 10^5 , pour les plus fréquentes, à 10^9 , pour les plus rares, confèrent une résistance dite « stable » qui, selon le mécanisme en cause, concerne un nombre plus ou moins important d'antibiotiques antipycyaniques, à des degrés divers. L'émergence de mutants résistants sous traitement est fréquemment constatée dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Parfois, l'expression de ces mécanismes ne dépend pas de mutations mais s'intègre dans un phénomène adaptatif, complexe et transitoire, conditionné par un mode de vie particulier comme le biofilm. La formation de communautés bactériennes denses (biofilm) modifie, en effet, le comportement individuel des cellules, les rendant souvent beaucoup plus résistantes aux antibiotiques qu'elles ne le sont à l'état isolé (planctonique) [232]. Ce phénomène, difficilement identifiable sur un antibiogramme standard en raison de son caractère fugace, serait à l'origine de mauvaises réponses thérapeutiques, notamment aux aminosides, chez les patients atteints de mucoviscidose.

Par ailleurs, l'apparition de nouvelles résistances chez *Pseudomonas aeruginosa* est fréquemment liée à l'acquisition de matériel génétique étranger (plasmide, transposon et intégron) récupéré d'autres bactéries à Gram négatif voire à Gram positif (gènes codant des méthylases de l'ARN 16S). Seul un petit nombre de plasmides de résistance habituellement hébergés par les entérobactéries peut se répliquer chez le bacille pyocyanique [233]. Les autres sont rapidement perdus au cours de la multiplication bactérienne. Toutefois, les transposons présents sur la plupart de ces plasmides ne sont pas éliminés pour autant car leur capacité à s'intégrer rapidement dans les génomes assure leur maintien dans cette espèce ainsi que celui des gènes de résistance qu'ils véhiculent. Enfin, les plasmides comme les transposons peuvent porter des structures génétiques, appelées intégrons, capables de capturer les gènes de résistance les plus divers et conférer, de ce fait, une résistance à de nombreux antibiotiques, notamment aux β -lactamines et aux aminosides [234].

Les souches transmissibles ayant infecté de nombreux patients et donc subi de multiples traitements finissent par accumuler toute une variété de mécanismes endogènes et exogènes les rendant résistantes à pratiquement tous les traitements.

Tableau VI : les principaux phénotypes de résistance aux β -lactamines en France. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2011

Tableau I – Principaux phénotypes de résistance aux β -lactamines en France.									
Mécanisme	TIC	TCC	PIP	TZP	CAZ	FEP	AZM	IMP	MEM
β-lactamases									
Pénicillinase (PSE-1)	R ⁽¹⁾	R	R	R	S	S/R	S	S	S
Oxacillinase à spectre restreint (OXA-2, OXA-10, OXA-35)	R	R	S/R	S	S	S/R	S	S	S
Céphalosporinase hyperproduite	R	R	R	S/R	S/R	S/R	S/R	S	S
β -lactamase à spectre étendu classe A (PER, VEB, GES)	R	S/R	S/R	S/R	R	R	S/R	S	S
β -lactamase à spectre étendu classe D (OXA-19, OXA-28)	R	R	S/R	S/R	R	S/R	S/I	S	S
Métallo- β -lactamase (IMP, VIM)	R	R	S/R	S/R	R	R	S/I	I/R	I/R
Imperméabilité, efflux actif									
MexAB-OprM ⁺⁺ (1)	R	R	S	S	S	S	I/R	S	S
MexCD-OprJ ⁺⁺	S	S	S	S	S	S/R	S	S	S
MexEF-OprN ⁺⁺	S	S	S	S	S	S	S	S/I	S
MexXY/OprM ⁺⁺	S	S	S	S	S	S/R	S	S/I	S
Altération de la porine OprD	S	S	S	S	S	S	S	I/R	S/I/R

Acronymes: TIC, ticarcilline; TCC, ticarcilline + acide clavulanique; PIP, pipéracilline; TZP, pipéracilline + tazobactam; CAZ, céftazidime; FEP, cefépime; AZM, aztréonam; IMP, imipénème; MEM, méropénème.

(1) Classification S, I, R selon les recommandations 2011 du CA-SFM. La prévalence relative des différentes catégories est indiquée par la taille des lettres: S, I ou R (phénotype très majoritaire: > 90 % des souches); S/R ou S/I ou I/R (phénotypes en proportion équivalente); S/R ou S/I ou S/I etc. (un phénotype dominant par rapport à l'autre).

(2) ++ Surproduction des systèmes d'efflux actif.

VI.3. Résistance aux produits désinfectants :

Pseudomonas aeruginosa peut développer des résistances aux produits désinfectants utilisés dans le milieu hospitalier, notamment grâce à la faible perméabilité de sa membrane mais également par la présence de biofilm et à l'acquisition potentielle de résistance par des mécanismes non enzymatiques. [235] Les ammoniums quaternaires sont connus pour pénétrer difficilement à l'intérieur du bacille. [236] La résistance n'est cependant pas systématique, une étude sur 10 ans d'utilisation d'un même désinfectant de surface dans un service

n'a pas montré d'évolution de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* vis à vis de ce produit. [237] Concernant les produits désinfectant utilisés dans l'eau, le chlore pénètre dans les cellules planctoniques malgré la faible perméabilité et ainsi tue la bactérie en provoquant une oxydation des enzymes présentes dans le cytoplasme. En revanche, lorsque *Pseudomonas aeruginosa* se trouve à l'intérieur d'un biofilm, les hypochlorites ne pénètrent pas la matrice de polysaccharides et de glycoprotéines qui le constituent.6, [238]

VI.4. L'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à travers le temps :

VI.4.1. En France :

VI.4 .1.1. Tendances évolutives :

La sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux principaux antibiotiques anti-*Pseudomonas* en France semble stable ces dernières années (**tableau VII**). Il existe cependant un fond significatif, de l'ordre de 5 à 10 % de souches multirésistantes (résistances associées à au moins 3 classes d'antibiotiques), voire totorésistantes.

On observe une diminution continue de la fréquence du sérotype multirésistant O : 12 (9 % des souches en 1997-1998 contre 6 % en 1999 et 4 % en 2004). Ce sérotype, producteur dans environ 80 % des cas de la carbénicilline PSE-1 rassemble avec le sérotype O : 11, souvent hyperproducteur de céphalosporinase, la majorité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes aux antibiotiques par association de plusieurs mécanismes de résistances aux β -lactamines et à plusieurs autres familles d'antibiotiques. On observe en

revanche, au cours de la dernière décennie, l'émergence de petits foyers de souches porteuses de β -lactamases à spectre élargi, d'enzymes de classe D à spectre élargi (ES-OXA) qui hydrolysent les céphalosporines anti-*Pseudomonas* comme la ceftazidime ou le céfépime et enfin decarbapénémases, surtout représentées en France par des métallo-enzymes de type VIM-2 (**tableau VIII**). Ce type de souches qui représentaient globalement 1,3 % des isolats en 2004 était absent dans toutes les études multicentriques de la fin des années 90 et n'était décrit à cette époque que très ponctuellement en France [239, 240]. En 2007, une étude multicentrique française menée par l'ONERBA avait pour principal objectif de déterminer la fréquence de ces différentes enzymes. Menée sur

1 mois, elle a concerné 85 hôpitaux et 2 326 souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

La résistance à la ceftazidime (définie en 2007 par une CMI $>$ à 32 mg/L) était estimée à 6 % (n = 140). Parmi ces souches résistantes à la ceftazidime, le CNR associé pour la résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa* a détecté 15 β -lactamases de type BLSE, MBL ou ES-OXA, sur 13 souches (prévalence au sein des souches résistantes à la ceftazidime : 9,3 % ; prévalence globale au sein de l'espèce: 0,6 %). Il s'agissait de 6 BLSE (PER, SHV-2a et VEB), 4 MBLs (3 enzymes de type VIM et 2 enzymes de type IMP) et 5 oxacilinas à spectre étendu (OXA-19 et OXA-28). Ainsi, en 2007, la prévalence globale au sein de l'espèce *Pseudomonas aeruginosa* était de 0,26 % pour les BLSE, 0,21 % pour les ES-OXA et de 0,17 % pour les MBLs [241].

En 2010, l'étude GESPAR menée par le CNR associé pour la résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa* avait pour objectif de définir la prévalence et la nature des mécanismes de résistance aux carbapénèmes dans les services de réanimation français : 500 souches de *Pseudomonas aeruginosa* avec une CMI de l'imipénème > 4 mg/L ont été réceptionnées, en provenance de 26 laboratoires.

Parmi elles, 6,7 % produisaient une carbapénémase (www.cnr-pseudomonas.fr/).

Une étude allemande menée en 2008 et 2009, avait évalué à 1,6 % le pourcentage de

MBL au sein de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à l'imipénème. Il s'agissait là encore d'enzyme de type VIM [242].

Tableau VII : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans plusieurs études multicentriques entre 1995 et 2004.

Antibiotique	1995 ¹ n = 1 149	1997-8 ¹ n = 2 097	2000 ² n = 226	2004 ² n = 450
Ticarcilline	58	57	62	62
Ticarcilline + acide clavulanique	58	58	62	61
Pipéracilline	72	72	75	78
Pipéracilline + tazobactam	79	79	79	80
Ceftazidime	80	75	83	78
Céfépime	55	60	62	55
Cefpirome	43	-	-	40
Aztréonam	-	59	51	50
Imipénème	86	85	93	83
Amikacine	67	69	85	86
Tobramycine	-	-	84	80
Ciprofloxacine	66	62	68	68
Lévofloxacine	-	-	-	57
Fosfomycine	-	34	39	-
1, 3 Réseaux GERP B et GERPA. 15 centres hospitaliers universitaires avec recueil sur un mois en 1997 et 1998. 2 Réseau Aquitaine de l'ONERBA. Souches de cliniques privées (75 %) et de patients non hospitalisés (25 %) avec recueil en 2000 sur 4 mois [64].				

Tableau VIII : Evolution (%) de la distribution des mécanismes de résistance aux B-lactamines parmi les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans 15 centres hospitalo universitaires entre 1997 et 2004.

Mécanismes de résistance aux bêtalactamines	1997-8 n = 2087	2004 n = 450
Pas de mécanisme identifié	57	62
Pénicillinases transférables	11,2	6,4
β -lactamases et oxacillinases à spectre élargi	0	0,9
Carbapénémases	0	0,4
Céphalosporinase hyperproduite	16	14,5
Résistance non enzymatique (autre que imipénème)	17,3	22,6
Résistance non enzymatique à l'imipénème (OprD)	15	16,2

VI.4.1.2. Sensibilité en fonction de l'origine du prélèvement :

La sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections diagnostiquées dans les laboratoires de biologie médicale de ville a été estimée par une enquête multicentrique française menée en 2000 sur 226 souches isolées de patients ambulatoires ou de clinique [243]. De façon surprenante, les taux de sensibilité aux antibiotiques étaient très proches de ceux des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolés dans les hôpitaux, sauf pour la ceftazidime et l'imipénème qui étaient moins fréquemment touchés qu'à l'hôpital. Parmi les services hospitaliers français, les taux de sensibilité les plus bas sont rencontrés dans les services de soins intensifs et de brûlés (**tableau IX**) [244]. Aux États-Unis, dans les unités de soins intensifs, la prévalence des souches multirésistantes (résistantes à au moins 3 classes thérapeutiques parmi : pénicil-

lines/céphalosporines anti-*Pseudomonas*, carbapénèmes, fluoroquinolones et aminosides) avait été estimée à 15 % en 2001-2002 [119]. Une étude multicentrique américaine, menée sur 12 années consécutives dans des unités de soins intensifs, retrouve des taux de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* de : 89,2 % pour la ceftazidime, 81,7 % pour l'imipénème, 66,3 % seulement pour la ciprofloxacine et 89,6 % pour l'amikacine. Cette étude permet de constater une majoration de la prévalence des souches multi résistantes entre 1993 et 2004 [245].

Tableau IX : Sensibilité (%) de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques des groupes de services.

Antibiotique (% de sensibilité)	Médecine	Chirurgie	Soins intensifs et brûlés
	n = 118	n = 95	n = 96
Ticarcilline	64	65	54
Ticarcilline + acide clavulanique	64	65	54
Pipéracilline	81	81	70
Pipéracilline + tazobactam	83	82	73
Ceftazidime	83	84	70
Céfépime	72	70	56
Aztréonam	50	48	50
Imipénème	87	89	77
Amikacine	94	88	83
Tobramycine	87	86	73
Ciprofloxacine	71	79	67

VI.4.1.3. Sensibilité en fonction du site infectieux :

Parmi les principaux types de prélèvements, les taux les plus bas de sensibilité sont rapportés pour les prélèvements d'origine respiratoire pour les β -lactamines et les prélèvements urinaires pour la ciprofloxacine. Ceci peut parfaitement s'expliquer par la fréquence et l'importance des colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* sur sonde urinaire ou dans le tractus respiratoire et la pression antibiotique exercée chez ces patients avec les familles d'antibiotiques les plus utilisées dans ces localisations spécifiques.

Dans les bactériémies, les données issues du réseau européen EARSS sur des collectifs importants de souches provenant de 3 réseaux de l'ONERBA sont exposées dans le **tableau X** et semblent assez stables au cours des 5 dernières années

(<http://www.rivm.nl/earss/>). Une légère diminution de la sensibilité à l'imipénème et à l'amikacine en 2009 devra cependant être surveillée avec attention dans les prochaines années. Cette stabilité a également été notée dans certaines études européennes, notamment au Royaume-Uni et en Irlande, depuis 2001 [246]. Cependant, les cartes des **figures 18 et 19** soulignent bien l'hétérogénéité de la sensibilité de

Pseudomonas aeruginosa au sein de l'Europe.

Aux États-Unis, la prévalence des souches multirésistantes au sein des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures a récemment été évaluée à 14 %.

Le doripénème n'était actif sur aucune de ces souches multirésistantes.

La colistine était active sur la grande majorité des souches, puisqu'une seule s'avérait résistante [247].

Tableau X : Evolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures : données issues de 3 réseaux français fédérés par l'ONERBA, dans le cadre de l'EARSS.

Année Nombre de souches	2005 n > 900	2006 n > 900	2007 n > 1100	2008 n > 1100	2009 n > 1100
Pipéracilline+tazobactam	77,07	81,87	79,54	77,97	74,83
Ceftazidime	81,44	85,92	81,38	84,83	81,11
Imipénème	79,27	83,86	81,57	80,54	75,72
Amikacine	87,5	85,47	85,68	88,9	82,92
Fluoroquinolones	70,76	74,67	73,74	74,98	72,26
Adapté d'après données http://www.rivm.nl/earss/ .					

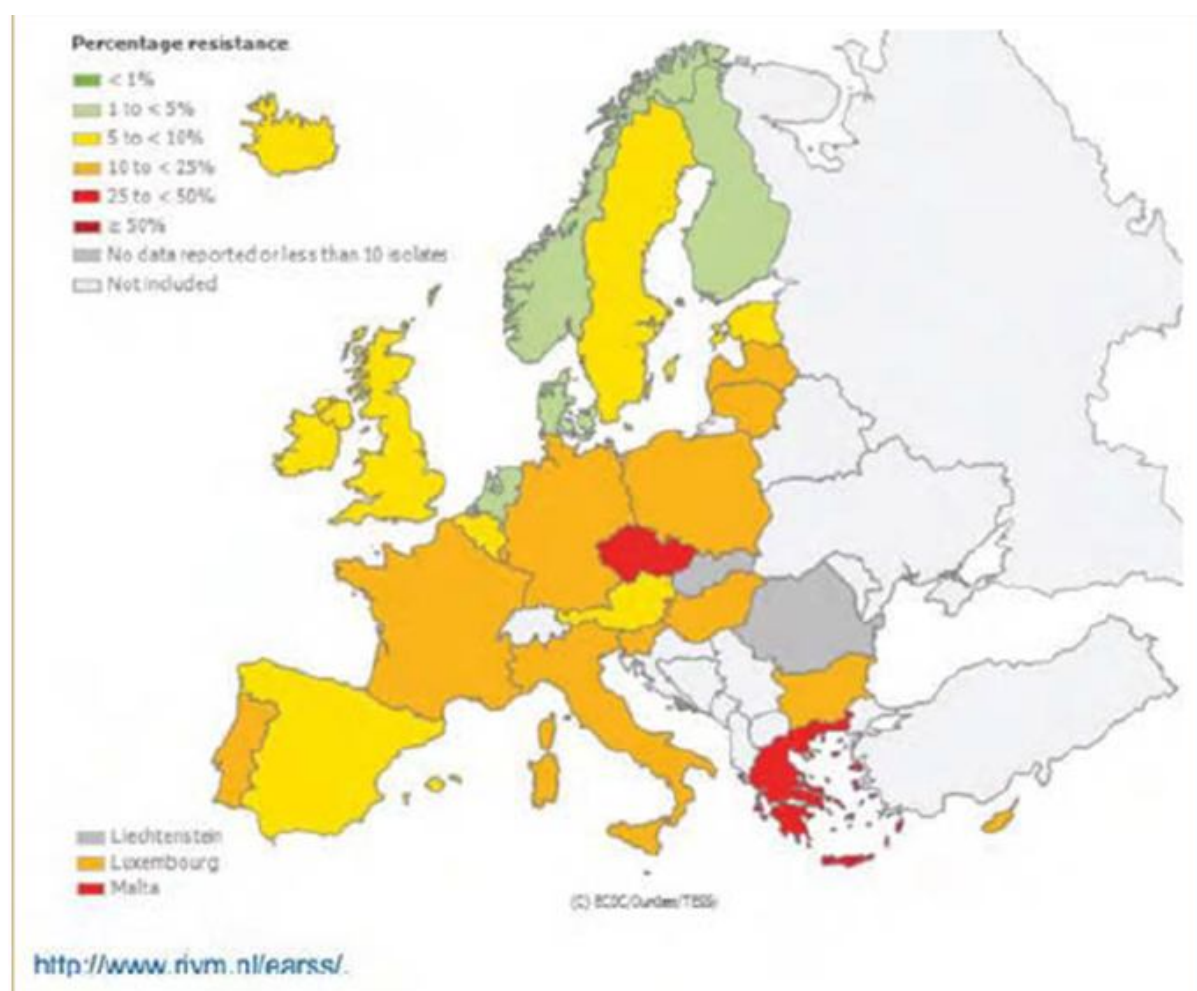


Figure 18 ; carte issue l'EUROPEAN ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (EARSS) représentant les taux de résistance a la ceftazidime chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures.

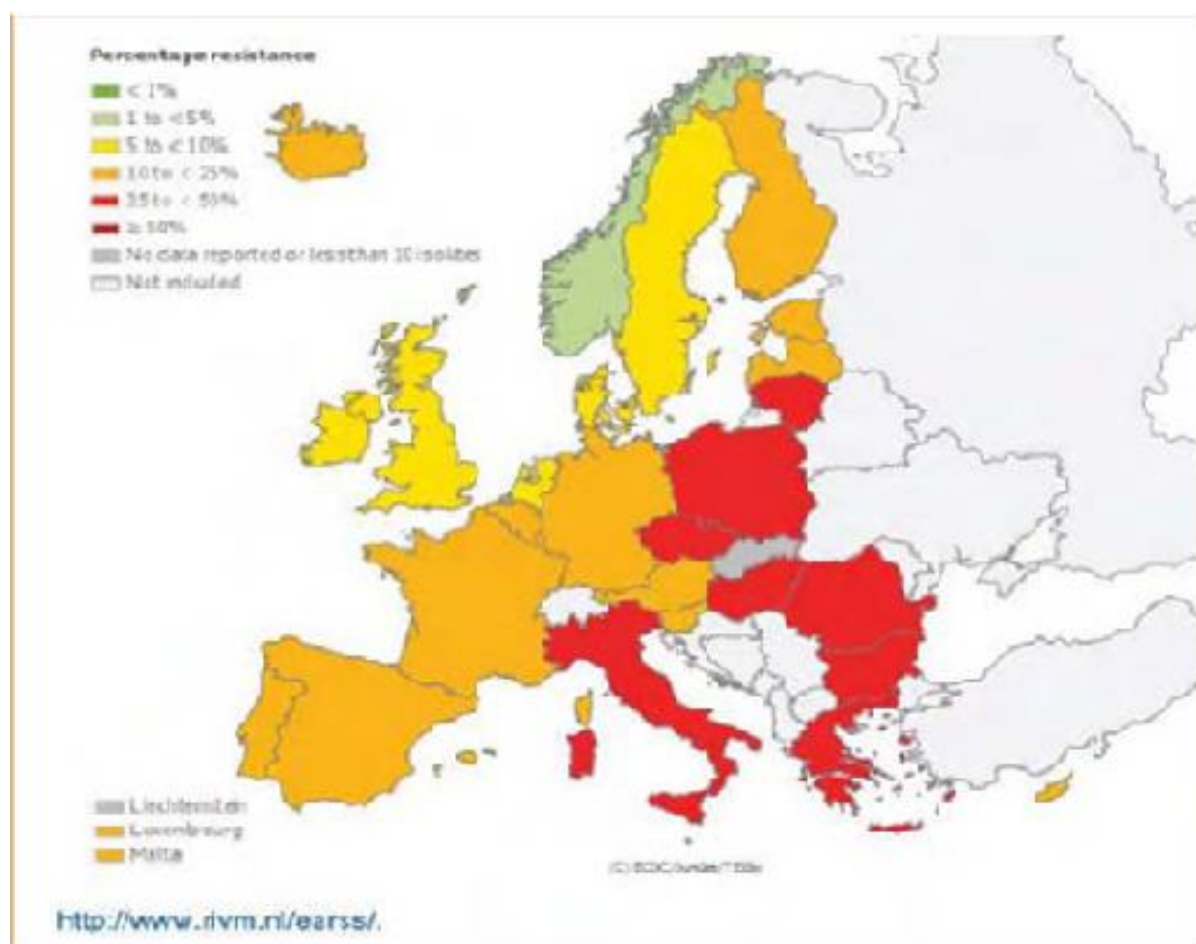


Figure 19 : Carte issue de l'European antimicrobial resistance surveillance system (EARSS) représentant les taux de résistance à la ciprofloxacine chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'hémocultures.

Ces données épidémiologiques nous confirment que si la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques n'augmente pas de façon globale en France, la nature de cette résistance devient de plus en plus inquiétante avec l'émergence à basbruit de BLSE, oxacillinases à spectre élargi et carbapénémases.

Ces souches en règle multi-résistantes restent encore confinées sous forme de petits foyers en France, mais le risque d'extension est bien présent. Le risque d'importation à partir de pays où ces souches sont plus répandues, comme c'est le cas aujourd'hui en Extrême-Orient, en Afrique, en Amérique du Sud ou même sur le continent européen (Turquie, région des Balkans, Italie, Grèce) doit également être pris en compte. Ceci doit appeler à une vigilance renforcée des biologistes pour dépister rapidement ces mécanismes et renforcer rapidement les mesures d'hygiène autour des cas d'infection ou de portage afin d'éviter leur transmission.

VI.4.2. En Tunisie : [248]

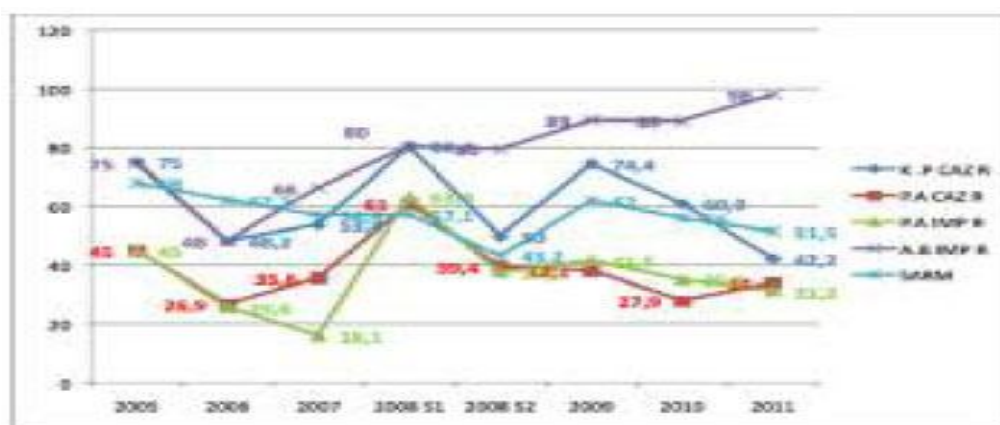
Une étude a été réalisée durant deux périodes de trois ans : période 1(P1) :

1/7/2005- 30/6/2008 et période 2(P2) : 1/7/2008-30/6/2011 et dans deux structures hospitalières : HAO et CTGB, 2153 et 3719 souches non répétitives ont été isolées respectivement chez les brûlés à partir de différents prélèvements. Le transfert du service de réanimation a été fait le 1/7/2008 de l'hôpital Aziza Othmana au CTGB.

Durant la période P1, *Pseudomonas aeruginosa* a été la principale bactérie isolée (18%) suivi de *Staphylococcus aureus* (14%) et *Acinetobacter baumannii* (12%).

Après le transfert du service de réanimation des brûlés au centre de traumatologie, l'écologie bactérienne a varié avec *Staphylococcus aureus* (20%) en premier lieu suivi de *Pseudomonas aeruginosa* (15%) et de *Proteus mirabilis* (11%).

L'étude de l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques a montré une tendance globale à la baisse de la résistance durant le deuxième semestre de l'année 2008, immédiatement après le transfert du service dans la nouvelle structure hospitalière. En effet, le taux de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et à l'imipénème est passé respectivement de 61% à 39,4% et de 63,3% à 37,1%. Néanmoins, cette baisse de résistance a été suivie par une augmentation rapide au cours de l'année 2009 pour rejoindre globalement les taux de résistances observées auparavant à l'hôpital Aziza Othmana.



K.P CAZ R : *Klebsiella pneumoniae* résistante céftazidime
 PA CAZ R : *Pseudomonas aeruginosa* résistante céftazidime
 PA IMP R : *Pseudomonas aeruginosa* résistante Imipénème
 A.B IMP R : *Acinetobacter baumannii* résistante Imipénème
 SARM : *Staphylococcus aureus* résistante méthicilline

Figure 20 : Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* de 2005 à 2011 en comparaison avec *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus*.

Concernant *Pseudomonas aeruginosa*, la résistance à la ceftazidime et à l'imipénème a concerné 34% et 37,1% des isolats dans le nouveau centre hospitalier.

Song et al [249] rapportent une résistance de 54% et 52% respectivement pour ces deux molécules. Khorsani et al rapportent une résistance à l'imipénème de 32,1% chez *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre de brûlés en Iran [250]. L'ouverture du nouveau centre hospitalier a été suivie par une baisse initiale de la résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*, suivi rapidement par une augmentation pour rejoindre globalement les taux de résistances observées auparavant à HAO. La chute initiale de la résistance s'explique sans doute par l'utilisation de locaux neufs et l'amélioration des conditions d'hospitalisations. (Figure 21) L'augmentation secondaire de la résistance est probablement due à un transfert de bactéries multi-résistantes entre les deux structures hospitalières. La circulation du personnel soignant entre ces deux structures lors de la période de transition, les ré-hospitalisations d'anciens malades de HAO au CTGB, le transfert de certains meubles peuvent être incriminés dans cette dissémination.

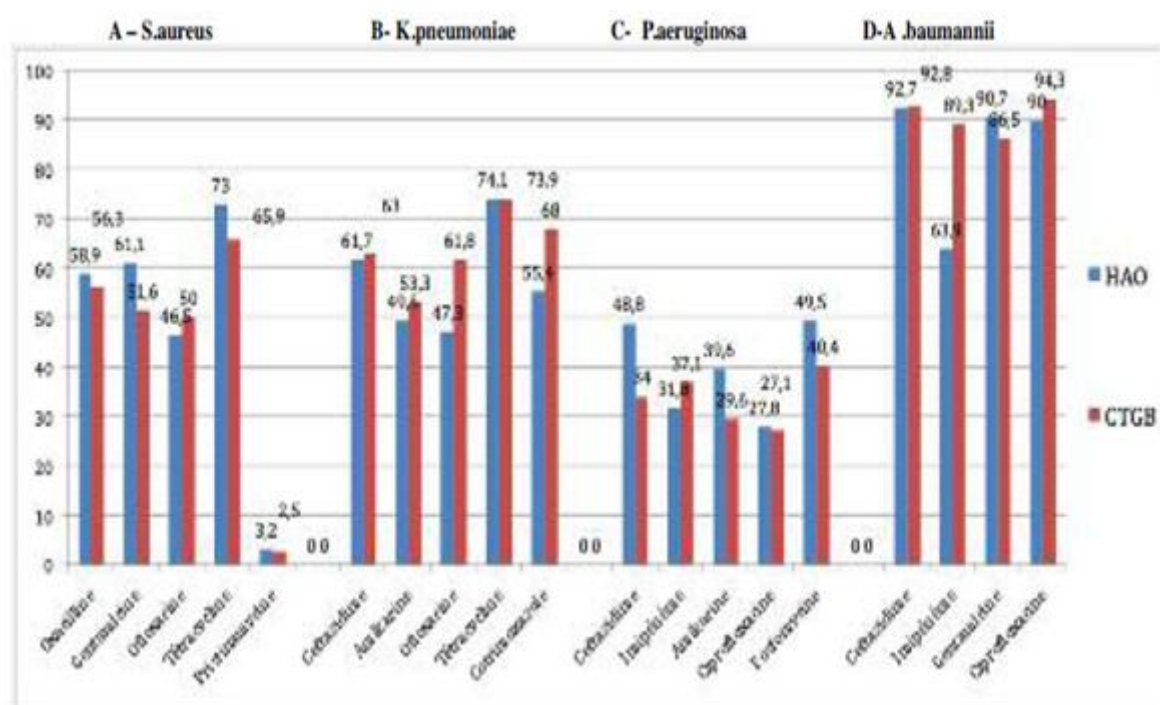


Figure 21 : Etude comparative de la résistance aux antibiotiques dans les deux structures hospitalières

VI.4.3.A beyrouth :[251]

Une totalité de 973 souches de *Pseudomonas aeruginosa* avaient été isolées en 2009 contre 1225 souches en 2007 (Tableau XI). A part la colimycine à laquelle toutes les souches étaient sensibles, les deux antibiotiques les plus actifs étaient l'AN et l'AZT avec 76,2 et 75,5 % de sensibilité respectivement.

Par rapport à 2007 où les souches étaient apparemment le plus sensibles, on avait noté en 2009 une diminution de la sensibilité des souches hospitalières à la TZP ($p = 0,0189$) et à la CAZ ($p = 0,0055$) mais pas à l'AZT ($p = 0,17$) ni à l'IMP ($p = 0,27$) ni à la CIP ($p = 0,25$). Il y avait cependant une diminution si-

gnificative de la sensibilité de ces souches à l'IMP entre 2005 et 2009 ($p = 0,0029$).

Pour les souches communautaires on avait noté une amélioration de la sensibilité à la CIP par rapport à 2005, mais l'augmentation n'est pas significative ($p = 0,22$).

En 2009, 258 souches ou 26,5 % étaient des BMR contre 233 souches ou 26,6 % en 2005 ($p = 0,5$). Il y avait toutefois diminution du taux de BMR entre 2008 et 2009 ($p = 0,047$). Ces souches étaient très peu sensibles à la TZP, à la CAZ, à l'IMP et à la CIP en 2009 (5,8 %, 1,5 %, 8,7 % et 4 % respectivement) avec diminution marquée par rapport à 2005 pour la CAZ ($p < 0,001$), l'IMP ($p = 0,0006$) et la CIP ($p < 0,001$) mais pas la TZP ($p = 0,06$).

L'AZT conservait une activité constante par rapport à 2005 ($p = 0,79$) de même que l'AN ($p = 0,88$). En revanche, la GEN avait enregistré une augmentation de la sensibilité des souches BMR ($p = 0,0053$) par rapport à 2005.

Tableau XI : pourcentages de sensibilités aux ATB des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de 2006 à 2009 à beyrouth (E. Hamouche, D.K. Sarkis / Pathologie Biologie 60 (2012) e15–e20)

Tableau 3
Pourcentages de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de 2006 à 2009.

	Année	Nombre de souches	PIP (%)	TZP (%)	CAZ (%)	AZT (%)	IMP (%)	GEN (%)	TOB (%)	AN (%)	CIP (%)
Totalité des souches	2005	876	61,0	66,3	66,3	70,8	64,4	54,3	65,1	70,9	65,1
	2006	1016	62,1	70,0	64,0	72,1	55,9	60,6	66,4	71,6	59,5
	2007	1225	68,6	72,8	69,8	75,0	58,6	68,8	71,2	75,9	65,7
	2008	1000	57,8	64,9	60,8	71,1	55,5	66,6	70,8	73,3	62,1
	2009	973	64,4	69,7	65,6	75,5	60,0	70,2	74,1	76,2	66,2
Souches hospitalières	2005	736	56,0	62,0	62,4	68,2	60,1	51,6	61,4	67,9	62,4
	2006	887	58,7	67,2	60,6	69,3	52,1	58,3	63,7	68,9	57,2
	2007	993	64,5	69,2	66,1	72,9	54,5	65,1	67,7	72,5	63,3
	2008	816	53,4	61,1	57,0	68,0	51,0	64,0	68,0	71,0	59,0
	2009	766	59,4	64,5	60,2	70,9	53,0	65,8	70,2	71,9	61,7
Souches communautaires	2005	140	87,1	89,3	87,1	84,3	87,1	68,6	84,3	86,4	79,3
	2006	129	85,3	89,9	86,8	91,5	82,2	76,7	85,3	89,9	76,0
	2007	232	85,8	88,4	85,8	84,1	76,3	84,9	86,2	90,5	75,9
	2008	184	77,2	81,5	77,7	84,8	76,1	77,7	83,2	83,7	75,5
	2009	207	83,1	88,9	85,5	92,8	86,0	86,5	88,4	91,8	82,6
BMR	2005	233 (26,6 %)	1,6	9,4	13,9	30,2	18,4	8,6	12,7	21,6	15,9
	2006	318 (31,3 %)	7,9	21,1	11,6	38,4	8,8	8,2	7,0	18,6	5,3
	2007	304 (24,8 %)	4,3	9,9	7,9	38,8	8,2	5,3	5,6	15,1	5,3
	2008	333 (33,3 %)	5,1	10,8	7,5	30,9	7,8	12,9	18,0	24,9	6,0
	2009	258 (26,5 %)	2,9	5,8	1,5	31,3	8,7	16,0	17,5	22,2	4,0

PIP : piperacilline ; TZP : piperacilline/tazobactam ; CAZ : Ceftazidime ; AZT : aztréonam ; IMP : imipénem ; GEN : gentamicine ; TOB : tobramycine ; AN : amikacine ; CIP : ciprofloxacine.

Options thérapeutiques actuelles



VII. Options thérapeutiques actuelles :

VII.1.Chimiothérapie antimicrobienne :

Des recommandations thérapeutiques ont été proposées par l'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) pour les patients soumis à respiration assistée [252] en état de neutropénie [253]. Les principes à la base de ces recommandations peuvent s'appliquer à d'autres infections [254,255] et conduisent à l'arbre décisionnel présenté sur la figure 22. Les points principaux à souligner sont (i) la nécessité d'une documentation bactériologique; (ii) l'initiation rapide de la thérapie (le plus souvent combinée); (iii) la désescalade et/ou l'ajustement de la thérapie dès que les données de laboratoire sont disponibles; (iv)

L'évaluation régulière sur base de scores cliniques quantitatifs [256,257,258] afin de décider du maintien ou non de l'antibiothérapie. Les posologies, fondées sur des critères d'efficacité pharmacodynamiques, sont reprises au tableau III. Pour les B-lactames, l'infusion continue pourrait représenter des avantages pharmacologiques et économiques, mais les données cliniques sont encore fragmentaires (43,44) et l'instabilité des carbapénèmes [259] peut poser problème. La nécessité de maintenir une antibiothérapie combinée au-delà des premiers jours, et la durée totale de l'antibiothérapie font encore l'objet de débats [260]. Les études et métaanalyses récentes d'infections causées par des isolats non-multirésistants concluent à l'inutilité de combiner plusieurs antibiotiques (si le traitement est fondé sur des mesures de susceptibilité

[261,262] et suggèrent de réduire le traitement à huit jours [263,264] (mais ceci pourrait être associé à une fréquence plus élevée de récurrence des infections pulmonaires).

Les infections causées par des isolats multi résistants rend la situation nettement plus complexe, nécessitant des associations [265] et aussi l'usage de la colistine [266].

Chez les patients atteints de mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* est aujourd'hui le principal pathogène et pose des problèmes tout à fait spécifiques. Sa prévalence augmente avec l'âge. Initialement, les germes présents ont des caractéristiques qui les rendent plus accessibles à une intervention thérapeutique:

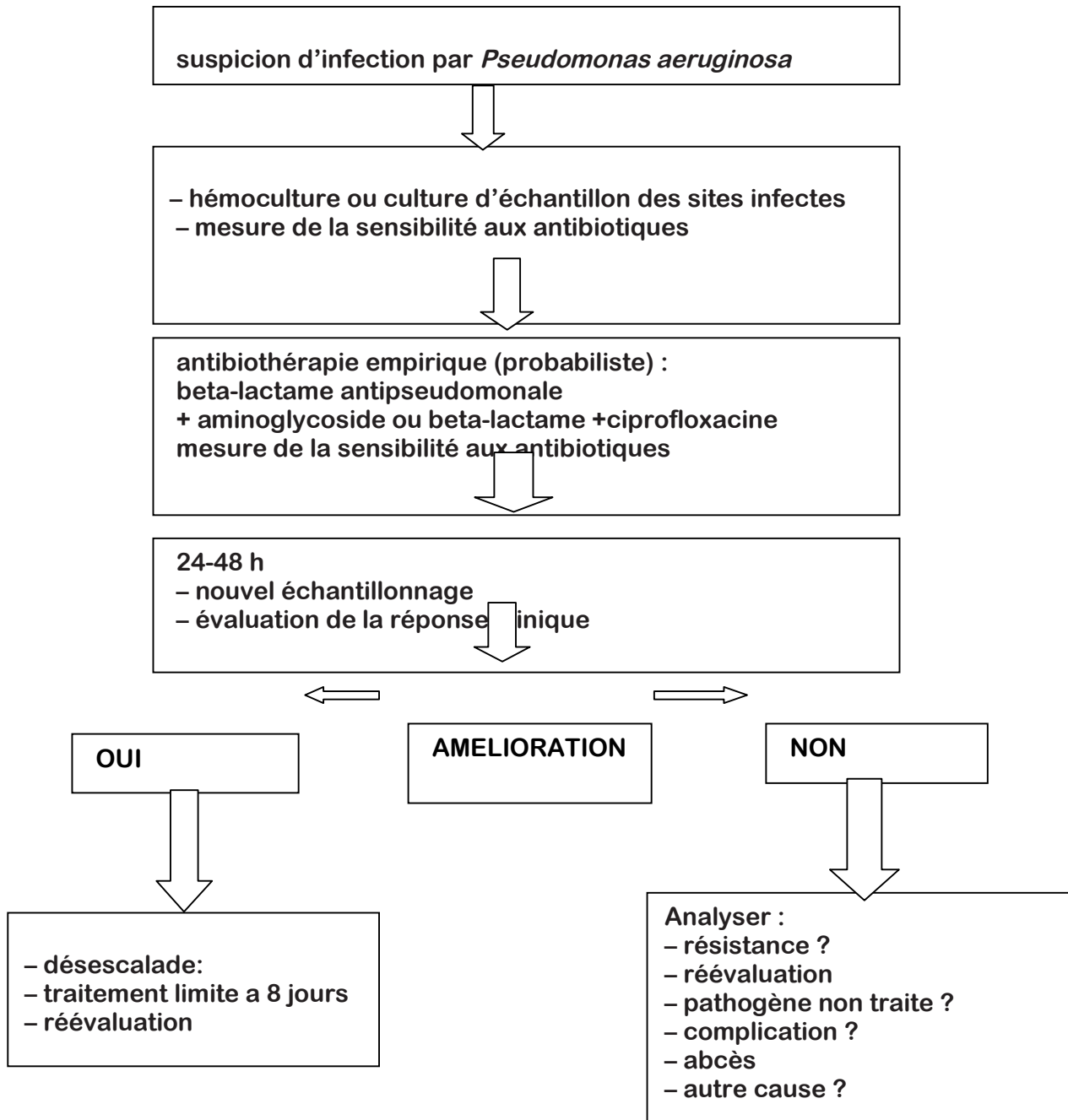


TABLEAU III – ANALYSE PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIBIOTIQUES RECOMMANDÉS DANS LES INFECTIONS PAR <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ET UTILISÉS AUX DOSES CONVENTIONNELLES ET POINTS CRITIQUES CORRESPONDANTS. COMPARAISON AVEC LES POINTS CRITIQUES RECOMMANDÉS PAR L'EUROPEAN COMMITTEE FOR ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY TESTING (EUCAST); VOIR HTTP://WWW.EUCAST.ORG					
Molécule	Analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique				points critiques EUCAST (mg/L)*
	critère pharmacocinétique/pharmacodynamique d'efficacité	Dosage usuel (infection sévère)	paramètre(s) pharmacocinétique(s) pertinent(s)	point critique (mg/L)	
β-lactames					
pipéracilline-tazobactame	$fT > CMI = 40\%$ (effet statique) to 100 % (efficacité maximale) [28]	4.5 g qid [40]	$C_{max} = \sim 225$ mg/L, $t_{1/2} \sim 1$ h [74]	3.5	8/8*
ceftazidime		2 g tid [74]	$C_{max} = \sim 170$ mg/L, $t_{1/2} \sim 2$ h [74]	10-40	8/8*
cefépime		2 g tid [74]	$C_{max} = \sim 160$ mg/L, $t_{1/2} \sim 2$ h [74]	10-40	8/8*
imipenème	$fT > CMI = 22\%$ (static effect) to 100 % (max efficacy) [16]	1 g qid [74]	$C_{max} = 60$ mg/L, $t_{1/2} \sim 1$ h [74]	1-25	4/8*
méropénème		1 g tid [74]	$C_{max} = \sim 60$ mg/L, $t_{1/2} \sim 1$ h [74]	0.2-15	2/8
aminoglycosides					
gentamicine	$C_{max}/CMI = 8$ [75]	5 mg/kg qid [74] 7 mg/kg qid [40]	$C_{max} = \sim 18$ mg/L [74] $C_{max} = 25$ mg/L	1.5 3	4/4*
tobramycine		5 mg/kg qid [74]	$C_{max} = 25$ mg/L	3	4/4*
amikacine		15 mg/kg qid [74] 20 mg/kg qid [40]	$C_{max} = 77$ mg/L [74] $C_{max} = 100$ mg/L	9 12.5	8/16
fluoroquinolones					
ciprofloxacine	$ASC/CMI > 100$ [28,76]	400 mg tid [74]	$ASC = 30$ mgxh/L [74]	0.3	0.5/1
levofloxacine		500 mg bid (ref)	$ASC = 90$ mgxh/L (ref)	0.9	1/2

Abréviations: $fT > CMI$: fraction du temps pendant lequel la concentration demeure supérieure à la CMI; ASC : aire sous la courbe (du diagramme concentration sérique versus temps) mesurée sur 24 h; C_{max} : concentration sérique maximale; $t_{1/2}$: temps de demi-élimination (communément appelé demi-vie); bid, tid, qid: dose (comme indiquée) administrée 2, 3 ou 3 fois par jour à intervalles de 12, 8 et 6 h respectivement (bi-, tri-, quater-jour);
* les valeurs sont celles de CMI pour des isolats considérés comme cliniquement sensibles (valeur de CMI inférieure ou égale au premier chiffre) ou résistants (valeur de CMI supérieure au deuxième chiffre). Le terme de sensible doit être compris comme indiquant une haute probabilité de succès clinique tandis que celui de résistant indique une haute probabilité d'échec (avec les doses et schémas thérapeutiques recommandés). Un isolat est appelé «intermédiaire» (avec effet thérapeutique incertain) si sa CMI se situe entre les deux chiffres indiqués (catégorie utilisée rarement par l'EUCAST).
* point critique non encore publié (en 2006)
* administration unitaire quotidienne
* valeurs établies afin d'éviter de diviser la population d'isolats sauvages. Ces valeurs correspondent au dosage enregistré le plus élevé (6 g/24h).
* la valeur de susceptibilité a été élevée de 2 à 4 pour éviter de diviser la population d'isolats sauvages.

Ils sont peu nombreux, habituellement sensibles à la plupart des antibiotiques appropriés et ne présentent pas de morphotype mucoïde [268]. Après quelques mois si l'on n'intervient pas, la colonisation devient chronique et irréversible.

Elle est alors statistiquement associée à un déclin de la fonction respiratoire [269], une amputation de 30 % de l'espérance médiane de vie [267], un traitement plus lourd et trois fois plus coûteux [268]. Pour ces raisons, la prévenir est considéré comme un objectif essentiel par les cliniciens concernés. Les moyens disponibles incluent nécessairement un suivi bactériologique régulier et systématique, la mise en place des mesures de prévention des infections croisées, une

intervention medicamenteuse précoce [269,270]. Les modalités optimales de celles-ci restent discutées, à base habituellement d'antibiothérapie inhalée (colistine ou amnoglycosides) et/ou de ciprofloxacine par voie orale. Leur taux d'échec reste non négligeable, aux alentours de 20 %, ce que pourrait circonvenir une approche plus prophylactique [271].

Chez le patient colonisé chroniquement, l'intérêt de l'antibiothérapie inhalée et de l'azithromycine par voie orale [272] a été démontré en termes notamment de diminution de la fréquence des exacerbations. En cas d'exacerbation, une antibiothérapie intraveineuse est indiquée, associant en principe un bêta-lactame et un aminoglycoside. En raison d'une pharmacocinétique propre à ces patients (clairance augmentée par rapport à la population normale) [273], des doses d'antibiotiques élevées sont souvent nécessaires. Certains auteurs préconisent la répétition trimestrielle de ces traitements intraveineux chez les patients colonisés chroniquement quand d'autres les réservent aux détériorations aiguës [274]. Dans certaines circonstances plus électives et sous un encadrement attentif, leur administration à domicile peut constituer une alternative plus respectueuse de la qualité de vie que l'hospitalisation prolongée.

VII.2.Chirurgie :

Un traitement chirurgical des infections est parfois nécessaire afin de permettre de réduire rapidement des collections bactériennes importantes peu accessibles aux antibiotiques et enlever les tissus endommagés. Ceci concerne le plus souvent les abcès cérébraux et les infections oculaires, de l'oreille moyenne, de l'os, des articulations et du cœur, ainsi que les plaies étendues ou profondes ou les brûlures.

VII.2.le futur de la thérapie antipseudomonale molécules en développement :

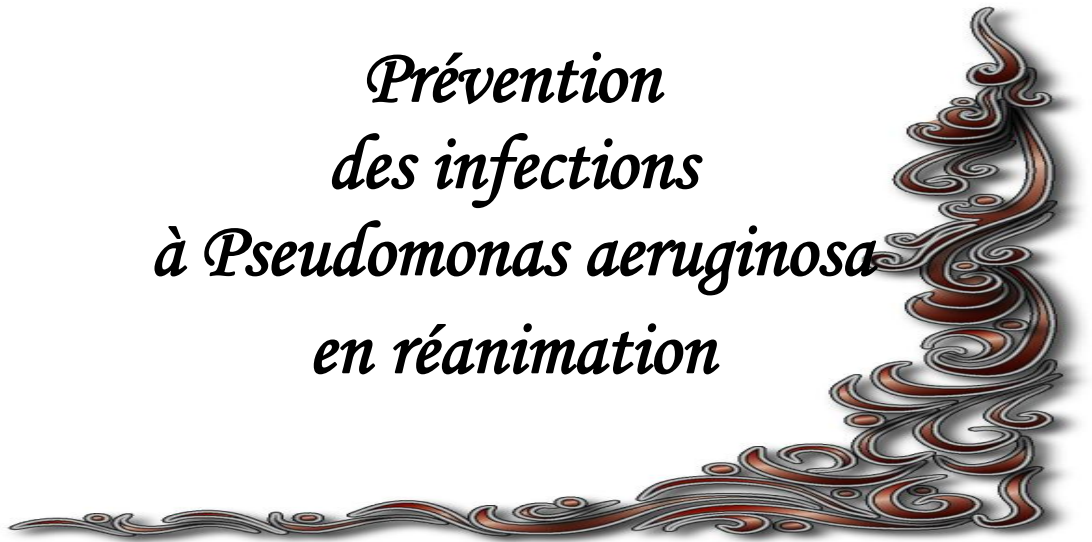
L'essentiel des activités de développement de l'Industrie pharmaceutique s'est concentré ces dernières années sur les molécules actives vis-à-vis des bactéries Gram-positif (essentiellement, les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline [SARM], et les pneumocoques multirésistants), alors même que les b-lactames les plus récentes (cefepime, ceftazidime) n'ont qu'une activité antipseudomonale relativement faible ou même insuffisante (ertapénème). Quoique les infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants représentent donc clairement un «<besoin médical non-rencontré>> [275], les projets de développement sont rares et ne concernent guère que des molécules de classes pharmacologiques existantes (ceftazidime [276] et doripénème [277] dans celle des b-lactames; sitafloxacine [278] dans celle des fluoroquinolones).

Mais ces molécules n'ont pas été conçues et ne sont pas spécifiquement étudiées pour leur activité antipseudomonale. Les inhibiteurs de pompes à efflux pourraient constituer une véritable innovation thérapeutique [279] mais leur développement se heurte à des problèmes de toxicité mal contrôlés.

VII.4.Immunisation et thérapie génique :

En dépit des efforts [280], les résultats cliniques de ces vaccinations sont décevants surtout en présence de souches hétérologues [281]. Néanmoins, la vaccination contre les autres infections respiratoires (virus, pneumocoques) peut diminuer le nombre d'épisodes infectieux et dès lors la nécessité de recourir à des antibiothérapies [282].

*Prévention
des infections
à *Pseudomonas aeruginosa*
en réanimation*



VIII. Prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation : [283]

VIII.1.Organisation générale des locaux :

Il n'est pas formellement démontré qu'une disposition géographique particulière de l'unité de réanimation prévient les Infections nosocomiales. Une répartition des lits en sous-unités permet une meilleure sectorisation des patients et des professionnels en cas d'épidémie et doit probablement être recommandée.

Un local technique par sous-unité ou par unité selon la taille, destiné à l'élimination des déchets humains, doit disposer d'un vide lave-bassin de manière à limiter au maximum les contacts avec l'environnement.

Chambres des patients

La circulaire recommande des chambres individuelles d'au moins 20m². Bien qu'il n'ait pas été formellement démontré de lien entre prévention des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* et chambres individuelles, ces dernières sont recommandées par le Jury de la SFAR dans le cadre d'une stratégie globale de prévention des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*.

La circulaire recommande deux points d'eau par chambre mais plusieurs arguments plaident en faveur d'un seul : aucune justification pour différencier le point d'eau servant aux professionnels et aux patients puisque la qualité d'eau recommandée est identique pour l'hygiène des mains et la toilette des patients, source supplémentaire de bras morts, disponibilité et efficacité des solutions hydroalcooliques (SHA), charge de travail supplémentaire pour leur entretien.

Malgré la circulaire, le jury de la SFAR considère qu'il est probable qu'un seul point d'eau est suffisant. Le point d'eau doit être équipé d'une vasque large et profonde, de forme arrondie et sans aspérité, dépourvue de trop plein, munie d'une commande autre que manuelle et d'un col de cygne démontable fixé au mur. Un filtre antibactérien n'est pas recommandé si la qualité de l'eau est maîtrisée.

Le matériau des surfaces doit répondre aux textes réglementaires Une porte à commande autre que manuelle est souhaitable en tenant compte des conséquences potentielles pour le patient (sécurité, isolement).

VIII.2.Traitement de l'air :

En fonction de certains risques liés au patient, la chambre doit satisfaire aux conditions suivantes : patients à haut risque « aspergillaire » : surpression de 15 Pa, renouvellement d'air d'au moins 20 volumes par heure, filtre terminal *high efficiency particular air* (HEPA). À défaut, un système portable de traitement d'air avec filtration HEPA est une alternative possible ; patients à risque « aéroporté » : système de ventilation indépendant en dépression de 2,5 Pa avec renouvellement d'air, idéalement de 12 volumes par heure et extraction directe vers l'extérieur du bâtiment. À l'occasion d'une restructuration d'un service de réanimation, il faut prévoir ces différents types de traitement d'air dans certaines chambres.

VIII.3.Traitement d'eau :

La gestion de la qualité de l'eau ne comporte pas de spécificité en réanimation et repose sur celle du réseau d'eau de l'établissement.

Il faut utiliser de l'eau stérile pour toutes les situations de soins à risque. L'eau chaude sanitaire doit être exclusivement réservée à la toilette des patients, au nettoyage du matériel et à l'entretien des locaux.

Impact de l'antibiothérapie dans la prévention des infections nosocomiales :

La gestion de l'antibiothérapie en réanimation doit prendre en compte son impact potentiel sur l'incidence des infections nosocomiales mais aussi sur la prévention de la résistance des germes. Il est probable que la prévention de l'émergence de germes résistants contribue à diminuer l'incidence des infections nosocomiales. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre du « bon usage des antibiotiques ».

VIII.4.Désescalade antibiotique :

La « désescalade » consiste à passer d'une antibiothérapie à large spectre (efficacité du traitement initial) à un spectre plus étroit après réévaluation systématique du traitement entre les 24e et 72e heures, selon les résultats microbiologiques obtenus (germes et antibiogrammes). La désescalade est recommandée pour prévenir l'émergence des germes résistants. Il faut probablement aussi l'appliquer pour prévenir les infections nosocomiales. Si l'infection n'est pas confirmée, le maintien de l'antibiothérapie augmente le risque d'IN. Elle doit être interrompue.

VIII.5.Durée des traitements :

Pour les PAVM, il faut réduire la durée de traitement antibiotique de 15 à huit jours en dehors des infections liées à des bacilles Gram négatif (BGN) non fermentants à savoir *Pseudomonas aeruginosa*. Le suivi du dosage de la procalcitonine pourrait permettre d'optimiser la durée d'antibiothérapie. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires.

VIII.6.Restriction des antibiotiques :

Dans un contexte épidémique, il faut probablement mettre en place une politique restrictive d'utilisation des antibiotiques avec seniorisation de la prescription et collaboration étroite avec un référent en antibiothérapie.

VIII.7.Diversification : rotation et mélange (cycling — mixing) :

La rotation (*cycling*) consiste en une utilisation programmée de certains antibiotiques durant des périodes prédéterminées.

Elle ne doit pas être recommandée en raison du risque d'émergence de résistance aux antibiotiques utilisés. En situation épidémique, il faut probablement l'utiliser en adoptant des cycles courts d'un mois maximum. Le mélange (*mixing*) consiste en une diversification programmée de l'antibiothérapie sur des patients consécutifs.

Dans l'état actuel des connaissances, le jury de la SFAR ne peut se prononcer sur son intérêt dans la prévention des infections nosocomiales.

VIII.8.Rationalisation :

La mise en place d'une stratégie d'utilisation raisonnée (désescalade, durée de l'antibiothérapie, gestion d'une épidémie à BMR) afin d'améliorer les pratiques de prescription de l'antibiothérapie réduit l'émergence de résistances, la survenue d'infection nosocomiale, le coût du traitement, voire la mortalité. Le jury recommande la mise en place d'une telle stratégie.

VIII.9.Préventions spécifiques : poumon — cathéter — urine — ISO — autres Infections pulmonaires :

Deux types de PAVM sont distingués en fonction de leur chronologie et correspondent à deux types d'écologie différents :

- les PAVM précoces (inférieurs ou égaux à cinq jours d'intubation) essentiellement liées aux germes communautaires;
- les PAVM tardives (supérieurs à cinq jours d'intubation), essentiellement liées aux germes de la flore hospitalière.

La prévention des PAVM repose sur l'utilisation de moyens médicamenteux et non médicamenteux.

Une antibioprophylaxie après l'intubation diminue l'incidence des pneumopathies précoces mais reste sans effet sur la mortalité, la survenue de PAVM tardive et la durée de Ventilation mécanique. Il ne faut probablement pas recommander cette pratique.

L'utilisation d'une décontamination naso- et oropharyngée par une solution antiseptique diminue l'incidence des PAVM mais est sans effet sur la mortalité et la durée de

VM. En raison d'un rapport bénéfice/risque favorable, il faut probablement recommander cette pratique. L'utilisation d'un antibiotique local —seul ou associé à l'antiseptique— n'ayant pas fait la preuve de son efficacité, ne doit pas être recommandée.

La décontamination digestive sélective (DDS) seule diminue l'incidence des PAVM.

L'association d'une antibiothérapie systémique à la DDS diminue de surcroît la mortalité en réanimation. Cette stratégie combinée peut probablement être recommandée. Cependant, son application nécessite encore de préciser les modalités (choix des molécules, doses et durée de la DDS et de l'antibiothérapie systémique) et la population cible. Le recours à cette stratégie impose une surveillance renforcée de l'écologie bactérienne du service.

L'antibiothérapie inhalée ou en instillation trachéale, l'utilisation de peptides antimicrobiens ne doivent pas être recommandées dans la prévention des PAVM.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, la prévention antiulcéreuse n'augmente pas l'incidence des PAVM.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, il faut un algorithme de sédation analgésie pour réduire la durée de ventilation mécanique. Une procédure prévenant les extubations non programmées est recommandée.

En raison de son bénéfice sur l'incidence des PAVM, la ventilation non invasive doit être privilégiée dans ses indications reconnues.

Le maintien de la pression du ballonnet des sondes entre 25 et 30 cmH₂O est recommandé afin de limiter les microinhalations tout en préservant l'intégrité de la muqueuse trachéale.

Il n'y a pas d'argument pour proposer l'utilisation des sondes imprégnées d'antiseptiques.

Il est probable que l'utilisation de sonde d'intubation permettant l'aspiration sous-glottique réduise l'incidence des PAVM précoces. L'aspiration discontinue doit a priori être préférée à l'aspiration continue. Cependant, les conséquences de l'aspiration sous-glottique sur la muqueuse trachéale restent à préciser.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, le décubitus dorsal strict est à proscrire sauf indication particulière.

Bien que le niveau idéal d'angulation ne soit pas déterminé avec précision, il est raisonnable de proposer une valeur d'au moins 30°C.

L'utilisation du système clos d'aspiration trachéale n'est pas recommandée dans le seul objectif de prévenir les PAVM.

La trachéotomie précoce, l'utilisation de lit rotatif, les différents systèmes d'humidification des gaz inspirés, le décubitus ventral, la nutrition entérale, n'influencent pas l'incidence des PAVM.

Infection urinaire

Vingt et un pour cent des patients en réanimation ont un cathéter vésical sans justification médicale et une durée excessive de cathétérisme est retrouvée chez 64 % des patients.

La recherche systématique d'une bactériurie n'est pas recommandée chez les patients asymptomatiques porteurs d'un cathéter vésical. En cas de bactériurie asymptomatique, il ne faut pas systématiquement changer la sonde urinaire en raison du risque potentiel de bactériémie.

Actuellement, il y a peu d'argument pour préconiser une administration d'antibiotiques par voie systémique lors d'un changement de sonde.

Il est capital de discuter l'indication et de limiter au strict nécessaire l'exposition du patient au sondage urinaire en évaluant quotidiennement son intérêt.

La sonde urinaire doit être posée en respectant les mesures habituelles d'hygiène, par du personnel formé afin d'éviter la contamination lors de l'acte. Aucun système de drainage fermé complexe et coûteux n'a fait preuve d'une efficacité supérieure à un système semi-ouvert pour le maintien d'un drainage clos des urines. Aucune donnée n'a montré une efficacité supérieure des sondes imprégnées (antiseptiques, antibiotiques, argent). Leur utilisation n'est donc pas recommandée.

L'irrigation vésicale avec un antibiotique ou un antiseptique et l'adjonction d'un antimicrobien dans le système clos ne sont pas recommandées.

Infections liées aux cathéters

Les principales mesures préventives des ILC reposent sur le contrôle des voies de contamination extraluminale et endoluminale.

Cathéter veineux centraux

L'utilisation de cathéters imprégnés d'antiseptiques ou d'antibiotiques diminue l'incidence des ILC. Néanmoins, leur coût élevé et le risque potentiel de sélection de BMR, ne permettent pas d'en recommander l'utilisation systématique. Ils peuvent trouver leur indication dans les unités où l'incidence des ILC reste élevée malgré la mise en place des autres mesures préventives.

Il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque accru d'ILC imputable aux cathéters multilumières.

La préparation cutanée impose une asepsie chirurgicale.

Il faut utiliser les solutions antiseptiques alcooliques (chlorhexidine ou povidone alcooliques). Les solutions aqueuses doivent être proscrites. Le choix entre chlorhexidine et povidone alcoolique doit être précisé par d'autres études.

En raison du risque accru d'ILC en territoire cave inférieur, il est recommandé d'insérer les cathéters en territoire cave supérieur. Il est recommandé d'encadrer ce geste par un médecin expérimenté. Le repérage échographique facilite l'insertion mais son intérêt dans la prévention des ILC n'est pas suffisamment documenté. La tunnélisation réduit les ILC associées aux cathétérismes jugulaires interne et fémoral.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de privilégier un type de pansement. Il est inutile de refaire le pansement plus d'une fois toutes

les 72 heures sauf en cas de souillure ou de perte d'étanchéité. Le changement des lignes de perfusion peut n'être effectué que tous les trois à quatre jours. En revanche, les tubulures doivent être changées après chaque transfusion sanguine ou quotidiennement lors de perfusions d'émulsions lipidiques.

En l'absence d'efficacité, certaines mesures ne sont pas recommandées : antibio prophylaxie à l'insertion, pommade antibiotique, filtres antibactériens, boîtiers protecteurs, changement systématique du cathéter à intervalle régulier.

« Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, le site d'insertion d'un cathéter veineux central (CVC) ne modifie pas l'incidence des ILC. La tunnélisation réduit l'incidence de la colonisation des cathéters fémoraux mais pas celle des infections. Ces données restent insuffisantes pour recommander la tunnélisation systématique.

L'utilisation de patch cutané à la chlorhexidine réduit l'incidence des colonisations des CVC. Des données complémentaires sont nécessaires pour en recommander l'utilisation d'autant que des dermites cutanées ont été rapportées.

L'application répétée de povidone iodée étant contre indiquée chez l'enfant de moins de 30 mois en raison du risque d'hypothyroïdie, il faut utiliser la chlorhexidine alcoolique.

Infection des sites opératoires

Il existe peu de données spécifiques sur les ISO en réanimation. En terme d'antibioprophylaxie, trois situations doivent être envisagées :

- patient communautaire admis en réanimation et devant être opéré : les règles d'antibioprophylaxie périopératoire habituelles doivent être respectées ;

- patient déjà hospitalisé et devant être opéré : il faut probablement tenir compte de l'écologie bactérienne de l'unité et/ou de la colonisation du patient dans le choix de l'antibioprophylaxie ;

- patient sous antibiothérapie et devant être opéré : il faut poursuivre l'antibiothérapie. L'antibioprophylaxie devrait tenir compte de l'antibiothérapie en cours, du site opéré, de l'écologie bactérienne de l'unité et/ou de la colonisation du patient. Il n'existe pas d'étude spécifique de l'impact du contrôle glycémique sur les ISO en réanimation à l'exception de la chirurgie cardiaque où il peut être recommandé.

Le contrôle glycémique diminue la survenue d'infections en réanimation et devrait contribuer à prévenir les ISO.

Les données sont insuffisantes pour toutes les autres mesures visant à prévenir les ISO en réanimation (décontamination naso-oropharyngée par chlorhexidine, nature et soins du pansement, oxygénothérapie, contrôle de la température).

Conclusion



IX. CONCLUSION :

Pseudomonas aeruginosa, cette bactérie opportuniste est caractérisée par son fort potentiel d'adaptation au milieu environnant et par sa rapidité d'acquisition de résistances aux antibiotiques.

Ainsi en milieu hospitalier, la principale source de contamination est le réseau de distribution d'eau et la nourriture (notamment crudités et fruits frais). La littérature médicale et scientifique abonde de publications sur des épidémies de sources trèsdiverses, mais surtout hydriques, y compris des médicaments injectables ou des solutions alcooliques antiseptiques. En réanimation, il faut être particulièrement attentif aux appareils, notamment les humidificateurs, les systèmes d'aspiration, les aérosols, et les endoscopes.

Pseudomonas aeruginosa présente un niveau élevé de résistance naturelle aux anti biotiques. Ainsi, les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont de nombre limité.

Les résistances acquises pour ces antibiotiques sont cependant très fréquentes, résultant de l'accumulation de mécanismes de résistance liés à des mutations chromosomiques et à l'acquisition de gènes transférables.

La surveillance épidémiologique des résistances aux antibiotiques montre, ces dix dernières années, une stabilité de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques. Pourtant, ces chiffres globaux reflètent peu la problématique des souches multirésistantes,

Il existe un fond significatif, de l'ordre de 5 à 10 % de souches multirésistantes, voire toto-résistantes, pour lesquelles la colimycine reste souvent la seule molécule active, compliquant ainsi la prise en charge thérapeutique des patients en réanimation.

Le traitement empirique initial sera le plus souvent une bithérapie choisie sur base de l'épidémiologie locale (B-lactame plus aminoglycoside ou fluoroquinolone). Ce pendant, ce traitement devra être réajusté le plus rapidement possible en se laissant guider par les données de susceptibilité et l'évolution clinique. Des médications de dernière ligne (la colistine, par exemple) se sont révélées utiles vis-a-vis de souches multi résistantes. Les innovations thérapeutiques demeurent rares et les essais de vaccination se sont révélés décevants. Parmi les nouveaux antibiotiques, le ceftobi prole, la sitafloxacin and le doripenem montrent une activité intéressante *in vitro*. Les deux premières molécules, cependant, ne sont développées que pour les infections a germes Gram-positif. Des inhibiteurs de pompes a efflux sont a l'étude mais celles-ci s'avèrent très difficiles. Aujourd'hui, la seule manière de lutter contre les infections a *Pseudomonas aeruginosa* repose sur le choix approprié de l'antibiotique et l'optimisation de son usage sur des bases pharmacodynamiques.

Résumés



RESUME

Titre : Infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation :

Evolution de la résistance aux antibiotiques à travers le temps.

Auteur : Mderreg Bouthayna.

Rapporteur : Pr hamzaoui sakina.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa* - Bactérie multirésistante - Réanimation-

Humidificateur - pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Pseudomonas aeruginosa est responsable d'un grand nombre d'infections nosocomiales et capable d'infecter presque tous les sites anatomiques avec une prédilection pour le tractus respiratoire.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* surviennent essentiellement en milieu de réanimation et plus particulièrement chez des patients immunodéprimés. Ainsi *Pseudomonas aeruginosa* occupe la deuxième place parmi les espèces responsables d'infections nosocomiales.

La résistance aux antibiotiques est souvent native, mais aussi acquise ceci confère souvent à la bactérie un phénotype de multi résistance, rendant essentielle la détermination de la sensibilité des isolats .

Malgré les différents progrès thérapeutiques, la mortalité des infections à *Pseudomonas aeruginosa* reste élevée oscillant aux alentours de 30%. Ces chiffres de mortalité sont largement expliqués d'une part par, la gravité des maladies sous-jacentes des patients et d'autre part par les difficultés thérapeutiques engendrées par cette bactérie.

Le traitement empirique initial sera le plus souvent une bithérapie choisie sur la base de l'épidémiologie locale. Ce traitement devra être réajusté le plus rapidement possible sur la base des données de sensibilité, une optimisation de l'usage des antibiotiques sélectionnés, et l'évolution clinique. La colistine a démontré son utilité vis-à-vis de souches multi résistantes. Les innovations thérapeutiques demeurent rares ce qui oblige d'avantage les cliniciens à renforcer leur vigilance.

ABSTRACT

Title: *Pseudomonas aeruginosa* infections in middle of resuscitation service: Evolution of antibiotic resistance through time.

Author: Mderreg Bouthayna.

Reporter: Pr hamzaoui sakina.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa* – Multidrug resistant bacteria – Resuscitation Service - Acquired pneumonia under mechanical ventilation- hydrique.

Pseudomonas aeruginosa is responsible for a large number of nosocomial infections and can infect practically all anatomical sites with predilection for the respiratory tract. *Pseudomonas aeruginosa* infections occur mainly in middle of resuscitation service and especially in immunocompromised patients.

Thus, *Pseudomonas aeruginosa* ranks second among species responsible for nosocomial infections. The antibiotic resistance is often native but can also be acquired; this gives the bacteria a phenotype of multi-resistance, making critical the determination of the sensitivity of isolates.

Despite the different therapeutic advances, mortality of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* remains high and is oscillating around 30%. On one hand, these figures of mortality are primarily explained by the severity of the underlying diseases of the patients, and on the other hand by the therapeutic difficulties caused by this bacterium.

The initial empirical therapy will be often a dual therapy based on the local epidemiology. This treatment must be readjusted as quickly as possible based on the data of the sensitivity, on an optimization of the use of antibiotics selected and on the clinical course. The Colistin has demonstrated its usefulness regarding multi resistant strains. The therapeutic innovations remain very rare, which prompts clinicians to strengthen their vigilance.

ملخص

أطروحة : التعفنات المترتبة عن عدوى الزانفة الزنجارية داخل مصلحة الإنعاش : تطور مقاومة الزانفة الزنجارية نحو المضادات الحيوية عبر الزمن.

المؤلف : بثينة مدرك.

المراسل : الأستاذة سكيمة الحمزاوي.

الكلمات الرئيسية: الزائفة الزنجارية – البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة – الالتهاب الرئوي المكتسب تحت التهوية الميكانيكية – الإنعاش – البيئة المائية.

عدوى الزانفة الزنجارية هي المسؤولة عن عدد كبير من التعفنات أو العدوى الموجودة داخل المستشفيات و هي قادرة على أن تصيب جميع الأماكن التشريحية تقريبا مع تفضيل خاص للجهاز التنفسي.

تظهر عدوى الزانفة الزنجارية بالأساس في أماكن الإنعاش و خاصة عند المرضى الذين يعانون من تعطل كامل لجهازهم المناعي. و على إثر ذلك، تحتل التعفنات المترتبة عن عدوى الزائفة الزنجارية المرتبة الثانية من بين الأنماط المسؤولة عن العدوى داخل المستشفيات.

مقاومة المضادات الحيوية هي في غالب الأحيان مسألة موروثية لكن كذلك مكتسبة و هذا يعطي للبكتيريا مظاهر متعددة للمقاومة تجعل من الأساسي معرفة حساسية البكتيريا المعزولة.

و بالرغم من تحقق تقدم كبير في طرق العلاج، فإن نسبة الوفيات ذات الطابع الزائفي الزنجاري تظل مرتفعة تصل إلى حوالي 30 في المائة. و يعود ارتفاع أرقام الوفيات هاته إلى جسامه و خطورة الأمراض الكامنة في المرضى أنفسهم من ناحية و إلى الصعوبات العلاجية المترتبة عن وجود هذه البكتيريا من ناحية ثانية في غالب الأحيان، يكون العلاج التجريبي الأولي عن طريق علاج مزدوج مستوحى من الوضع التشخيصي المحلي للوباء و الذي يجب تكييفه أسرع ما يمكن على ضوء المعطيات الخاصة بدرجة الحساسية عند المريض و بالاستعمال الأمثل للمضادات

الحيوية المختارة أو المنتقاة و أخيرا انطلاقا من التطور السريري للمريض. الكولستين برهنت على جدواها و فعاليتها ضد الأمراض شديدة

و متعددة المقاومة للأدوية. المستجندات العلاجية تبقى ضئيلة و هذا ما يدفع الأطباء إلى مزيد من الحيلة و الحذر.

Bibliographie



- [1] **Jean-Didier CAVALLLO et Roland FABRE**, *Pseudomonas aeruginosa*, in Maîtrise des infections nosocomiales de A à Z. Editions HEALTH - CO, Paris, 2004.
- [2] **J.P. Euzéby**, Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, site web [http //www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html](http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html)
- [3] **Marie Odile HUSSON et al**, in Précis de bactériologie clinique. Editions ESKA, Paris, 2000.
- [4] **JM. Pagés, E. Garnotel**, Revue Française des Laboratoires, volume 2003, issue 352, Avril 2003, Pages 57-63.
- [5] **Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrenner P, Hick-ey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV**, Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406 (6799)959-64.
- [6] ***Pseudomonas aeruginosa et leur régulation. Méd Mal Infect 1998 ; 28 : 109-18.***
- [7] **Pier G.B., Grout M., Zaidi T.S., Olsen J.C., Johnson L.G., Vankas-kas J.R. et Goldberg J.B.**: *Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. Science 1996 ; 271 (5245) : 64-7.*
- [8] **Pier G.B.** : *CFTR mutations and host susceptibility to Pseudomonas aeruginosa lung infection. Curr opin Microbiol 2002 ; 5(1) : 81-6.*

- [9] **Feldman M., Bryan R., Rajan S., Sheffler L., Brunnet S., Tang H. et Prince A.** *Role of flagella in pathogenesis of Pseudomonas aeruginosa pulmonary infection. Infect. Immun* 1998 ; 66 (1): 43- 51.
- [10] **O'Toole G.A. et Kolter R.** : Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol* 1998 ; 30(2): 295-304.
- [11] **Wall D. et Kaiser D.** : Type IV pili and cell motility. *Mol Microbiol* 1999 ; 32:1-10.
- [12] **S. Bricha, K. Ounine, S. Oulkheir, N. E. EL Haloui, B. Attarassi** : *Revue Tunisienne d'Infectiologie* - Oct. 2009; Vol.2 : 7 – 14.
- [13] **Vallet I., Olson J.W., Lory S., Lazdunski A. et Filloux A.** : The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(12) : 6911–6.
- [14] **Lynn W.A. et Golenbock D.T.** : Lipopolysaccharide antagonists. *Immunol Today* 1992 ; 13 (7): 271-6.
- [15] **Nicas T.I., Frank D.W., Stenzel P., Lile J.D. et Iglewski B.H.** : Role of exoenzyme S in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *Eur J Clin Microbiol* 1985 ; 4:175-9.
- [16] **Frithz-Lindesten E., Du Y., Rosqvist R. et Forberg A.** : Intracellular targeting of exoenzymes S of *Pseudomonas aeruginosa* via type III: dependent translocation induces phagocytosis resistance, cytotoxicity and disruption of actin microfilaments. *Mol Microbiol* 1997 ; 25: 1125-39.

- [17] **Kaufman M.R., Jia J., Zeng L., Ha U., Chow M. et Jin S. :** Pseudomonas aeruginosa mediated apoptosis requires the ADP-ribosylating activity of exoS. *Microbiology* 2000 ; 146 (Pt 10): 2531-41.
- [18] **Olson J.C., Fraylick J.E., McGuffie E.M., Dolan K.M., Yahr T.L., Frank D.W. et Vincent T.S. :** Interruption of multiple cellular processes in HT-29 epithelial cells by *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S. *Infect Immun* 1999 ; 67: 2847-54.
- [19] **Barclay N.G., Spurrell J.C., Bruno T.F., Storey D.G., Woods D.E. et Mody C.H.:** *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S stimulates murine lymphocyte proliferation in vitro. *Infect Immun* 1999 ; 67: 4613-9.
- [20] **Epelman S., Bruno T.F., Neely G.G., Woods D.E. et Mody C.H.:** *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S induces transcriptional EXPRESSION of proinflammatory cytokines and chemokines. *Infect Immun* 2000 ; 68: 4811-4.
- [21] **Yahr T.L., Vallis A.J., Hancock M.K., Barbieri J.T. et Frank D.W. :** ExoY, an adenylate cyclase secreted by the *Pseudomonas aeruginosa* type III system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 (23): 13899-904.
- [22] **Finck-Barbancon V., Goranson J., Zhu L., Swa T., Wiener-Kronish J.P., Fleiszig S.M., Wu C., Mende-Mueller L. Et Frank D.W. :** ExoU expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. *Mol Microbiol* 1997 ; 25: 547-

- [23] **Wick M.J., Frank D.W., Storey D.G. et Iglewski B.H.** : Structure, function, and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Annu Rev Microbiol* 1990 ; 44:335-63.
- [24] **Read R.C., Roberts P., Munro N., Rutman A., Hastie A., Shtyock T., Hall R., McDonald-Gibson W., Lund V., Taylor G. et al.**: Effect of *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipides on mucociliary transport and ciliary beating. *J Appl Physiol* 1992 ; 72:2271-7.
- [25] **Hass B., Kraut J., Marks J., Zanker S.C. et Castignetti D.** : Siderophore presence in sputa of cystic fibrosis patients. *Infect Immun* 1991; 59: 3997-4000.
- [26] **Lamont I.L., Beare P.A., Ochsner U., Vasil A.I. et Vasil M.L.** : Siderophore mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 (10): 7072-7.
- [27] **Brigitigan B.E., Roeder T.L., Rasmussen G.T., Shasby D.M., McCormick M.L. et Cox C.D.** : Interaction of the *Pseudomonas aeruginosa*. Secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. Implications for *Pseudomonas*-associated tissue injury. *J Clin Invest* 1992 ; 90 (60) : 2187-96.
- [28] **Hassan H.M. et Fridovich I.** : Mechanism of the antibiotic action pyocyanine. *J Bacteriol* 1980 ; 141: 15-163.

- [29] **Chugani S.A., Whiteley M., Lee K.M., D'Argenio D., Manoil C. et Greenberg E.P.:** QscR, a modulator of quorum sensing signal synthesis and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98: 2752-7.
- [30] **Ledgham F., Ventre I., Soscia C., Foglino M., Sturgis J.N. et Lazdunski A. :** Interactions of the quorum sensing regulator QscR: interaction with itself and the other regulators of *Pseudomonas aeruginosa* LasR and RhlR. *Mol Microbiol* 2003 ; 48 (1): 199-210.
- [31] **Lebeaux D, et al.** Tolérance des biofilms aux antibiotiques : comprendre pour mieux traiter. *Journal des Antiinfectieux* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.04.001>
- [32] **P. Berthelot , F. Grattard , F.O. Mallaval ,A. Ros , F. Lucht , B. Pozzetto:** Épidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia* - see front matter © 2004 Elsevier SAS. doi:10.1016/j.patbio.2004.09.006
- [33] **Holmes A, Nolan R, Taylor R, et al.** An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999;179(5):1197–205.
- [34] **Verweij PE, Meis JF, Christmann V, et al.** Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in pre-term infants associated with contaminated tap water. *Epidemiol Infect* 1998;120(3):251–6.

- [35] **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.
- [36] **Tredget EE, Shankowsky HA, Joffe AM, et al.** Epidemiology of infections with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the role of hydrotherapy. *Clin Infect Dis* 1992;15(6):941–9.
- [37] **Kolmos HJ, Thuesen B, Nielsen SV, Lohmann M, Kristoffersen K, Rosdahl VT.** Outbreak of infection in a burns unit due to *Pseudomonas aeruginosa* originating from contaminated tubing used for irrigation of patients. *J Hosp Infect* 1993;24(1):11–21.
- [38] **Sorin M, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Combest A, Rahal JJ.** Nosocomial transmission of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* following bronchoscopy associated with improper connection to the Steris System 1 processor. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(7):409–13.
- [39] **Kirschle DL, Jones TF, Craig AS, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* contamination associated with a manufacturing defect in bronchoscopes. *N Engl J Med* 2002;348:214–20.
- [40] **Gravel D, Sample ML, Ramotar K, Toye B, Oxley C, Garber G.** Outbreak of *Burkholderia cepacia* in the adult intensive care unit traced to contaminated indigo-carmin dye. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(2):103–6.

- [41] **McNeil SA, Nordstrom-Lerner L, Malani PN, Zervos M, Kauffman CA.** Outbreak of sternal surgical site infections due to *Pseudomonas aeruginosa* traced to a scrub nurse with onychomycosis. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):317–23.
- [42] **Prince AS.** Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 2002;347(14):1110–1.
- [43] **Speert DP.** Molecular of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci* 2002;7:e354–e361.
- [44] **Raymond CK, Sims EH, Kas A, et al.** Genetic variation at the O-antigen biosynthetic locus in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2002;184(13):3614–22.
- [45] **Cholley P, Thouverez M, Floret N, Bertrand X, Talon D.** The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34 :1428-33.
- [46] **Valles J., Mariscal D, Cortes P., Coll P., Villagra A., Diaz E., Arigas A, Rello J.** Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3- years prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1768-75.

- [47] **Bertrand X, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D.** 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 :505-09.
- [48] **Lashéras , O. Guisset, H. Boulestreau, A.-M. Rogues, M. Fiore, S. Szajner, M.-C. Bezian, C. Gabinski, J.-P. Gachie :** Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. Médecine et Maladies Infectieuses ;Volume 36, Issue 2, February 2006, Pages 99–104
- [49] **El-Solh Aa, Pietrantonio C, Bhat A, Okada M, Zambon J, AQUILINA A,BERBARY E.** Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest*. 2004 ; 126 : 1575-82.
- [50] **Scannapieco Fa, Stewart Em, Mylotte Jm.** Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1992 ; 20 : 740-45.
- [51] **Slekovec C, Navellou Jc, Blasco G, Thouverez M, Bertrand X, Talon D.** Is surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* carriage in intensive care units useful *AnnFr Anesth Reanim*. 2010 ; 29 : 279-82.
- [52] **Hu Hb, Huang Hj, Peng Qy, Lu J, Lei Xy.** Prospective study of colonization and infection because of *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients at a neonatal intensive care unit in China. *Am J Infect Control*. 2010 ; 38 : 746-50.

- [53] **Azim A, Dwivedi M, Rao Pb, Baronia Ak, Singh Rk, Prasad Kn, Poddar B, Mishra A, Gurjar M, Dhole Tn.** Epidemiology of bacterial colonization at intensive care unit admission with emphasis on extended-spectrum beta-lactamase- and metallo-beta-lactamase- producing Gram-negative bacteria--an Indian experience. *J Med Microbiol.* 2010 ; 59 : 955-60.
- [54] **Iredell JR.** Optimizing antipseudomonal therapy in critical care. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 ; 28 : 656-61.
- [55] **Gastmeier P, Schwab F, Bärwolff S, Rüden H, Grundmann H.** Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *J Hosp Infect.* 2006 ; 62 : 181-86.
- [56] **Kouda S, Fujiue Y, Watanabe Y, Ohara M, Kayama S, Kato F, Hisatsune J, Tsuruda K, Matsubara A, Doi M, Kuwabara M, Sugai M.** Sporadic isolations of a multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone during a 14-month epidemic in a general hospital in Hiroshima. *Infection.* 2011 ; 39 : 247-53.
- [57] **Deplano A, Denis O, Poirel L, Hocquet D, Nonhoff C, Byl B, Nordmann P, Vincent JL, Struelens MJ.** Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol.* 2005 ; 43 : 1198-04.
- [58] **Abdel Rahman At, Hafez Sf, Abdelhakam Sm, Ali-Eldin Za, Esmat Im, Elsayed Ms, Aboul-Fotouh A.** Antimicrobial resistant bacteria among health care workers in intensive care units at Ain Shams University Hospitals. *J Egypt Soc Parasitol.* 2010 ; 40 : 71-83.

- [59] **Grundmann H., Kropec A., Hartung D., Berner R. And Daschner F.** *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: reservoirs and ecology of the nosocomial pathogen. *Journal of infectious diseases*. 1993 ; 168 : 943-47.
- [60] **Panhotra Br, Saxena Ak, Al-Mulhim As.** Contamination of patients' files in intensive care units: an indication of strict handwashing after entering case notes. *Am J Infect Control*. 2005 ; 33 : 398-01.
- [61] **Roy-Burman A, Savel Rh, Racine S, Swanson Bl, Revadigar Ns, Fujimotoj, Sawa T, Frank Dw, Wiener-Kronish Jp.** Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis*. 2001 ; 183 : 1767-74.
- [62] **Michalopoulos A, Falagas Me, Karatza Dc,** Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, Chalevelakis G, Pappas G. Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control*. 2011 ; 39 :396-00.
- [63] **Horianopoulou M, Legakis Nj, Kanellopoulou M, Lambropoulos S, Tsakris A, Falagas Me.** Frequency and predictors of colonization of the respiratory tract by VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* in patients of a newly established intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2006 ; 55 : 1435-59.

- [64] **Valles J., Mariscal D, Cortes P., Coll P., Villagra A., Diaz E., Arigas A, Rello J.** Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-years prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1768-75.
- [65] **Cuellar Le, Fernandez-Maldonado E, Rosenthal Vd, Castaneda-sabogal A, Rosales R, Mayorga-Espichan Mj, Camacho-Cosavalente La, Castillo-Bravo Li.** Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 ; 24 : 16-24.
- [66] **Weit K, Pollege K, Schulz I, Ruden H, Gastmeier P.** How many nosocomial infections are associated with cross-contamination? A prospective cohort study in a surgical care unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2002 ; 23 : 127-32
- [67] **Keen EF 3rd, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, Murray CK.** Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns*. 2010; 36: 461-8.
- [68] **Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C.** *Pseudomonas aeruginosa* colonization, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33: 1155-61.

- [69] **Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G.** Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994 ; 20 : 193-98.
- [70] **Stoddart Jc.** Gram-negative infections in the ICU. *Crit Care Med.* 1974 ; 2 :17-22.
- [71] **Edmonds P, Suskind Rr, Macmillan Bg,** Holder IA Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a burns hospital: surveillance by a combined typing system. *Appl Microbiol.* 1972 ; 24 : 219-25.
- [72] **Gbaguidi-Haore H, Cholley P, Rabaud C, Bertrand X, Talon D.** Multilevel modelling of the prevalence of hospitalized patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Epidemiol Infect.* 2011 ; 139 : 886-94.
- [73] **Eckmanns T, Oppert M, Martin M, Amorosa R, Zuschneid I, Frei U, Rüden H, Weist K.** An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated bottled water in intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2008 ; 14 : 454-58.
- [74] **Lasheras A., Guisset O, Boulestreau H, Rogues Am, Fiore M, Szajner S, Bezain Mc, Gabinski C, Gachie Jp.** Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2006 ; 36 : 99- 104.

- [75] **Yildirim S, Nursal Tz, Tarim A, Torer N, Noyan T, Demiroglu Yz, Morayg, Haberal M.** Bacteriological profile and antibiotic resistance: comparison of findings in a burn intensive care unit, other intensive care units, and the hospital services unit of a single center. *J Burn Care Rehabil.* 2005 ; 26 : 488-92.
- [76] **Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, Nahimana I, Petignat C, Eg-gimann P, Bille J, Prod'hom G, Zanetti G, Blanc Ds.** Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998–2007): *Clinical Microbiology and Infection.* 2011; 17 : 57-62.
- [77] **Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G.** Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994 ; 20 : 193-98.
- [78] **Blanc Ds, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P.** Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004 ; 30 : 1964-68.
- [79] **Kouda S, Fujiue Y, Watanabe Y, Ohara M, Kayama S, Kato F, Hisatsunej, Tsuruda K, Matsubara A, Doi M, Kuwabara M, Sugai M.** Sporadic isolations of a multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone during a 14-month epidemic in a general hospital in Hiroshima. *Infection.* 2011 ; 39 : 247-53.

- [80] **Levin Mh, Olson B, Nathan C, Kabins Sa, Weinstein Ra.** *Pseudomonas* in the sinks in an intensive care unit: relation to patients. *J Clin Pathol.* 1984 ; 37 : 424-27.
- [81] **French Gl, Homi J.** Insignificance of colonic bacteria in the sputum of patients in a new ICU. *Crit Care Med.* 1979 ; 7 : 487-91.
- [82] **Petignat C, Francioli P, Nahimana I, Wenger A, Bille J, Schaller Md, Revelly Jp, Zanetti G, Blanc DS.** Exogenous sources of *pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients: implementation of infection control measures and follow-up with molecular typing. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ; 27 : 953-57.
- [83] **Lasheras A., Guisset O, Boulestreau H, Rogues Am, Fiore M, SzajnerS, Bezain Mc, Gabinski C, Gachie Jp.** Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2006 ; 36 : 99-104.
- [84] **Bertrand X,, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D.** 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 : 505-09.
- [85] **Orrett Fa.** Fatal multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia outbreak in a neonatal intensive care unit in Trinidad. *Ethiop Med J.* 2000 ; 38 : 85-91.

- [86] **Weist K, Pollege K, Schulz I, Rüden H, Gastmeier P.** How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 ; 23 :127-32.
- [87] **Martínez JA, Delgado E, Martí S, et al.** Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 439-47.
- [88] **Levin PD, Fowler RA, Guest C, Sibbald WJ, Kiss A, Simor AE.** Risk factors associated with resistance to ciprofloxacin in clinical bacterial isolates from intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 331-6.
- [89] **Bonten Mjm, Gaillard Ca, Van Tiel Fh, Smeets Hgw, Van Der Geest S, Stobberingh EE.** The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994 ; 105 : 878-84
- [90] **Ortega B, Groeneveld Ab, Schultsz C.** Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 : 825-31
- [91] **Scannapieco Fa, Stewart Em, Mylotte JM.** Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1992 ; 20 : 740-45.

- [92] **Mayank D, Anshuman M, Singh Rk, Afzal A, Baronia Ak, Prasad Kn.** Nosocomial cross-transmission of *Pseudomonas aeruginosa* between patients in a tertiary intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009 ; 52 : 509-13.
- [93] **Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C.** *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007 ; 33 : 1155-61.
- [94] **Johnson Jk, Smith G, Lee Ms, Venezia Ra, Stine Oc, Nataro Jp, Hsiao W, Harris AD.** The role of patient to patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. *J Infect Dis.* 2009 ; 200 : 900-05.
- [95] **Mikolajczyk Rt, Sagel U, Bornemann R, Krämer A, Kretzschmar M.** A statistical method for estimating the proportion of cases resulting from cross-transmission of multi-resistant pathogens in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2007 ; 65 : 149-55.
- [96] **Keen EF 3rd, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, Murray CK.** Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns.* 2010; 36: 461-8.
- [97] **Johnson Le, D'agata Em, Paterson Dl, Clarke L, Qureshi Za, Potoski Ba, Peleg Ay.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 ; 11 : 227-34.

- [98] **Rello J, Lorente C, Diaz E, Bodi M, Boque C, Sandiumenge A, Santamaria JM.** Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest*. 2003 ; 124 : 2239-43.
- [99] **Avetisian Lp, Chernukha Miu, Gabrielian Ni, Kovtun Na, Gorskaia Em, Shaginian IA.** Genotypic features of *Pseudomonas aeruginosa* strains circulating in surgical hospital. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2009 ; 5 : 33-38.
- [100] **Tassios Pt, Gennimata V, Spaliara-Kalogeropoulou L, Kairis D, Koutsia C, Vatopoulos Ac, Legakis NJ.** Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11 outbreak in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 1997 ; 3 : 621-628.
- [101]
- [102] **Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg Ab, Smith-Erichsen N.** An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 ; 23 : 441-46.
- [103] **Williams P, Camara M.** Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Curr opin microbiol*. 2009 ; 12 : 182-91.

- [104] **Adachi Ja, Perego C, Graviss L, Dvorak T, Hachem R, Chemaly Rf, Raad II.** The role of interventional molecular epidemiology in controlling clonal clusters of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill cancer patients. *J Infect Control*. 2009 ; 37 : 442-46.
- [105] **Cholley P, Thouverez M, Hocquet D, Van Der Mee-Marquet N, Talon D, Bertrand X.** Most multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types. *J Clin Microbiol*. 2011 ; 49 : 2578-83.
- [106] **Vitkauskien_ A, Skrodenien_ E, Dambrauskien_ A, Macas A, Sakalauskas R.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina*. 2010; 46: 490-5.
- [107] **Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, et al.** Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for colonization acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2003; 53: 274-82.
- [108] **Ortega B, Groeneveld AB, Schultz C.** Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 825-31.
- [109] **Martínez JA, Delgado E, Martí S, et al.** Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 439-47.

- [110] **Levin PD, Fowler RA, Guest C, Sibbald WJ, Kiss A, Simor AE.** Risk factors associated with resistance to ciprofloxacin in clinical bacterial isolates from intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 331-6.
- [111] **Rogues AM, Boulestreau H, Lasheras A, Boyer A, Gruson D, Merle C.** Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2007; 67: 72-8.
- [112] **Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, et al.** Reservoirs and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Med Mal Infect.* 2006; 36: 99-104.
- [113] **Corona-Nakamura AL, Miranda-Novales MG, Leñós-Miranda B, et al.** Epidemiologic Study of *Pseudomonas aeruginosa* in critical patients and reservoirs. *Arch Med Res.* 2001; 32: 238-42.
- [114] **Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A.** Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the ICU. *Clin Microbiol Infect.* 2010. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03420.x.
- [115] **Lemeshow S, Le Gall JR.** Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA.* 1994; 272: 1049-55.
- [116] **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A.** New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373–83.

- [117] **Khan Fg, Rattan A, Khan Ia, Kalia A.** Study of *Pseudomonas aeruginosa* causing ventilator associated pneumonia. Indian J Med Res. 1998 ; 107 : 68-74.
- [118] **Chetchotisakd P, Phelps Cl, Hartstein Ai.** Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. Clin Infect Dis. 1994 Jun;18(6):929-37.
- [119] **López-Fabal F, Culebras E, Bonilla I, Gómez M, Picazo JJ.** In vitro activities of colistin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the intensive care unit. Rev Esp Quimioter. 2008 ; 21 : 189-93.
- [120] **Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospé R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Zéni F, Auboyer C, Bertrand Jc, Pozzetto B.** Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2001 ; 27 : 503-12.
- [121] **Cardenosa Cendrero Ja, Solé-Violán J, Bordes Benítez A, Nogueira, Catalán J, Arroyo Fernández J, Saavedra Santana P, Rodríguez De Castro F.** Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 1999 ; 116 : 462-70.
- [122] **Akcam Fz, Karaaslan D, Dogan M, Yayli G.** Microbiological surveillance in the intensive care unit: a tertiary hospital experience. Med Sci Monit. 2006 ;12 : CR81-5.

- [123] **Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, Prats G.** Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994 ; 20 : 193-98.
- [124] **Nag VI, Ayyagari A, Venkatesh V, Dash Nr, Ghar M, Prasad Kn.** Bacterial isolates from mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia within intensive care unit of a tertiary care center. . *J Commun Dis.* 2005 ; 3 7: 281-87.
- [125] **Talha Ka, Hasan Z, Selina F, Palash Mi.** Organisms associated with ventilator associated pneumonia in intensive care unit. *Mymensingh Med J.* 2009 ; 18 : S93-97.
- [126] **Ortega B, Groeneveld Ab, Schultsz C.** Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 : 825-31
- [127] **Lyytikäinen O, Golovanova V, Kolho E, Ruutu P, Sivonen A, Tiit-tanen L, Hakanen M, Vuopio-Varkila J.** Outbreak caused by tobramycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a bone marrow transplantation unit. *Scand J Infect Dis.* 2001 ; 33 : 445-49.
- [128] **floret n, bertrand x, thouverez m, talon D.** Nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Exogenous or endogenous origin of this bacterium? *Pathol Biol (Paris).* 2009 ; 57 : 9-12.

- [129] **Saby S, Leroy P, Freney J, Block Jc.** Les mécanismes de défense bactérienne en réponse à la désinfection par le chlore. *Hygienes*. 2001 ; 9 : 278-84.
- [130] **Trautmann M, Lepper M, Haller M.** Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *AJIC*. 2005 ; 33: 41-49.
- [131] **Babcock Hm, Zack Je, Garrison T, Trovillion E, Kollef Mh, Fraser Vj.** Ventilator associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 ; 24: 853-58.
- [132] **Chim H, Tan Bh, Song C.** Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns*. 2007 ; 33 :1008-14.
- [133] **Esen S, Leblebicioglu H.** Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*. 2004 ; 36 :144-48.
- [134] **Erbay H, Yalcin An, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, Zencir M.** Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med*. 2003 ; 29: 1482-28.
- [135] **Kiffer C, Hsiung A, Oplustil C, Sampaio J, Sakagami E, Turner P, Mendes C** Mystic Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. *Braz J Infect Dis*. 2005 ; 9 :216-24.

- [136] **Mendes C, Oplustil C, Sakagami E, Turner P, Kiffer C Mystic Brazil Group.** Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. *Braz J Infect Dis.* 2005 ; 9 : 44-51.
- [137] **Aly Ny, Al-Mousa Hh, Al Asar El Sm.** Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. *Med Princ Pract.* 2008 ; 17 :373-77.
- [138] **Ngumi Zw.** Nosocomial infections at Kenyatta National Hospital Intensive-Care Unit in Nairobi, Kenya. *Dermatology.* 2006 ; 212 : S4-7.
- [139] **Mohammadtaheri Z, Pourpaki M, Mohammadi F, Namdar R, Masjedi Mr.** Surveillance of Antimicrobial Susceptibility among Bacterial Isolates from Intensive Care Unit Patients of a Tertiary-Care University Hospital in Iran: 2006-2009. *Chemotherapy.* 2010 ; 56 : 478-84.
- [140] **Gikas A, Roumbelaki M, Bagatzouni-Pieridou D, Alexandrou M, Zinieri V,Dimitriadis I, Kritsotakis Ei.** Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. *Infection.* 2010 ; 38 : 165-71.
- [141] **Rizvi Mf, Hasan Y, Memon Ar, Abdullah M, Saleem S, Shakeel J.** **Pattern** of nosocomial infection in two intensive care units of a tertiary care hospital in Karachi. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007 ; 17 : 136-39.
- [142] **Markogiannakis H, Pachylaki N, Samara E, Kalderi M, Minettou M,Toutouza M,** Toutouzas Kg, Theodorou D, Katsaragakis S. Infections in a surgical intensive care unit of a university hospital in Greece. *Int J Infect Dis.* 2009 ;13 : 145- 53.

- [143] **Vincent JI.** Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European Prevalence of Infection. Intensive Care Med. 2000 ; 26 : S3-8.
- [144] **Zhanel Gg, Decorby M, Nichol Ka, Wierzbowski A, Baudry Pj, Karlowsky Ja,** Lagacé-Wiens P, Walkty A, Mulvey Mr, Hoban Dj Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 ; 62 : 67-80.
- [145] **Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T.** Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai. 2007 ; 90 : 1524- 29.
- [146] **Saeed Nk, Kambal Am, El-Khizzi NA.** Antimicrobial-resistant bacteria in a general intensive care unit in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2010 ; 31 :1341-49.
- [147] **Katherason Sg, Naing L, Jaalam K, Ismail A.** Baseline assessment of intensive care-acquired nosocomial infection surveillance in three adult intensive care units in Malaysia. J Infect Dev Ctries. 2008 ; 2 : 364-68.
- [148] **Enquête nationale de prévalence 2006,** ENP 2006,http://www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nosocomiales/index.html consulté le 3 juin 2011.

- [149] **Surveillance** des infections nosocomiales en réanimation adulte – Réseau REA-Raisin, France, résultats 2009 — Institut de veille sanitaire. [http://www.invs.sante.fr/fr/Publicationset-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies infectieuses/2010/Surveillance-des-infectionsnosocomiales- en-reanimation-adulte-REA-Raisin-France-2009](http://www.invs.sante.fr/fr/Publicationset-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies_infectieuses/2010/Surveillance-des-infectionsnosocomiales-en-reanimation-adulte-REA-Raisin-France-2009) consulté le 3 juin 2011.
- [150] **spencer RC**. Epidemiology of infection in ICUs. Intensive Care Med. 1994 ; 20 : S2-6.
- [151] **nielsen sl, røder b, magnussen p, engquist a, frimodt-møller N**. Nosocomial pneumonia in an intensive care unit in a Danish university hospital: incidence, mortality and etiology. Scand J Infect Dis. 1992 ; 24 : 65-70.
- [152] **Trautmann M, Halder S, Lepper Pm, Exner M**. Reservoirs of *Pseudomonasaeruginosa* in the intensive care unit. The role of tap water as a source of infection. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2009 ; 52 :339-44.
- [153] **Tsai WC, Strieter RM, Mehrad B, Newstead MW, Zeng X, Standiford TJ**. CXC chemokine receptor CXCR2 is essential for protective innate host response in murine *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Infect Immun 2000;68(7):4289-4296
- [154] **Li JD, Dohrman AF, Gallup M, Miyata S, Gum JR, Kim YS et al**. Transcriptional activation of mucin by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94(3):967-972

- [155] **Faure K, Sawa T, Ajayi T, Fujimoto J, Moriyama K, Shime N et al.** TLR4 signaling is essential for survival in acute lung injury induced by virulent *Pseudomonas aeruginosa* secreting type III secretory toxins. *Respir Res* 2004;5(1):1
- [156] **Soong G, Reddy B, Sokol S, Adamo R, Prince A.** TLR2 is mobilized into an apical lipid raft receptor complex to signal infection in airway epithelial cells. *J Clin Invest* 2004;113(10):1482-1489
- [157] **Morissette C, Francoeur C, Darmond-Zwaig C, Gervais F.** Lung phagocyte bactericidal function in strains of mice resistant and susceptible to *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1996;64(12):4984-4992
- [158] **Dosanjh A, Lencer W, Brown D, Ausiello DA, Stow JL.** Heterologous expression of delta F508 CFTR results in decreased sialylation of membrane glycoconjugates. *Am J Physiol* 1994;266(2 Pt 1):C360-C366
- [159] **Krivan HC, Ginsburg V, Roberts DD.** *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* isolated from cystic fibrosis patients bind specifically to gangliotetraosylceramide (asialo GM1) and gangliotriaosylceramide (asialo GM2). *Arch Biochem Biophys* 1988;260(1):493-496
- [160] **Faure K, LeBerre R, Guery B.** [*Pseudomonas aeruginosa* and Surfactant-associated Proteins A and D]. *Med Mal Infect* 2006;36(2):63-71
- [161] **Koch C, Hoiby N.** Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993;341(8852):1065-1069

- [162] Comolli JC, Waite LL, Mostov KE, Engel JN. Pili binding to asialo-GM1 on epithelial cells can mediate cytotoxicity or bacterial internalization by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1999;67(7):3207-3214
- [163] Sonawane A, Jyot J, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa* LecB is involved in pilus biogenesis and protease IV activity but not in adhesion to respiratory mucins. *Infect Immun* 2006;74(12):7035- 7039
- [164] Mariencheck WI, Alcorn JF, Palmer SM, Wright JR. *Pseudomonas aeruginosa* elastase degrades surfactant proteins A and D. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28(4):528-537
- [165] Wieland CW, Siegmund B, Senaldi G, Vasil ML, Dinarello CA, Fantuzzi G. Pulmonary inflammation induced by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide, phospholipase C, and exotoxin A: role of interferon regulatory factor 1. *Infect Immun* 2002;70(3):1352-1358
- [166] **Bajolet-Laudinat O, Girod-de Bentzmann S, Tournier JM, Madoulet C, Plotkowski MC, Chippaux C et al.** Cytotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* internal lectin PA-I to respiratory epithelial cells in primary culture. *Infect Immun* 1994;62(10):4481-4487
- [167] **Wu L, Holbrook C, Zaborina O, Ploplys E, Rocha F, Pelham D et al.** *Pseudomonas aeruginosa* expresses a lethal virulence determinant, the PA-I lectin/adhesin, in the intestinal tract of a stressed host: the role of epithelial cell contact and molecules of the Quorum Sensing Signaling System. *Ann Surg* 2003;238(5):754-764

- [168] **Galan JE, Collmer A.** Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science* 1999;284(5418):1322-1328
- [169] **Hueck CJ.** Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animal and plants. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:379-433
- [170] **Feltman H, Schulert G, Khan S, Jain M, Peterson L, Hauser AR.** Prevalence of type III secretion genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology* 2001;147(Pt 10):2659-2669
- [171] **Sawa T, Yahr TL, Ohara M, Kurahashi K, Gropper MA, Wiener-Kronish JP et al.** Active and passive immunization with the *Pseudomonas* V antigen protects against type III intoxication and lung injury. *Nat Med* 1999;5(4):392-398
- [172] **Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, Gropper MA, Frank DW et al.** Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;104(6):743-750
- [173] **Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J et al.** Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001;183(12):1767-1774
- [174] **Hauser AR, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Valles J, Engel JN et al.** Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2002;30(3):521-528

- [175] **Holder IA, Neely AN, Frank DW.** Type III secretion/intoxication system important in virulence of *Pseudomonas aeruginosa* infections in burns. *Burns* 2001;27(2):129-130.
- [176] **N. Mesaros, P. Nordmann, P. Plésiat, M. Roussel-Delvallez, J. Van Eldere, Y. Glupczynski, Y. Van Laethem, F. Jacobs, P. Lebecque, A. Malfroot, P.M. Tulkens, F. Van Bambeke.** *Pseudomonas Aeruginosa* : Résistance Et Options Thérapeutiques À L'aube Du Deuxième Millénaire : *Clinical Microbiology and Infection* 2007 ; 126, 8 : 305-316.
- [177] **Surveillance** des infections nosocomiales en réanimation adulte – Réseau REA-Raisin, France, résultats 2009 — Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/fr/Publicationset-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2010/Surveillance-des-infectionsnosocomiales-en-reanimation-adulte-REA-Raisin-France-2009> consulté le 3 juin 2014.
- [178] **Blot S, Lisboa T, Angles R, Rello J.** Prevention Of Vap Is Zero Rate-Possible? *Clin Chest Med.* 2011 ; 32 : 591-99.
- [179] **Flanders Sa, Collard Hr, Saint S.** Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control.* 2006 ; 34 : 84-93.
- [180] **Bagshaw Sm, Laupland KB** Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006 ; 19 : 67-71.
- [181] **Shuman Ek, Chenoweth CE.** Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010 ;38 : S373-9.

- [182] **Romero Cullerés G, Sugrañes Jc, Planells Romeo I, Giménez Pérez M.** Characteristics of urinary tract infections in different patient subpopulations and depending on the bladder emptying system. *Actas Urol Esp.* 2010 ;34 : 251-57.
- [183] **Hauser Ar, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Valles J, Engel Jn, Rello J.** Type III protein secretion system is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2002 ; 30 : 521-28.
- [184] **Pier G and Ramphal R.** *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Mandell G, Bennett J and Dolin R eds) pp 2587-2615, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, 2005.
- [185] **Fenner L, Richet H, Raoult D, Papazina L, Martin C, La SCOLA B.** Are clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* more virulent than hospital environmental isolates in amebal co-culture test ? *Critical care medicine.* 2006 ; 34 : 823-28.
- [186] **ruiz l, angeles-dominguez m, ruiz n, vinas M.** Relationship between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting. *Archives of medical research.* 2004 ; 35 : 251-57.
- [187] **Kaminski C, Timsit Jf, Dubois Y, Zahar Jr, Garrouste-Orgeas M, Vesina, Azoulay E, Feger C, Dumenil As, Adrie C, Cohen Y, Allaouchiche B, Study Group O.:** Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care.* 2011 ; 15 : R112.

- [188] **Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnachomontero J, De La Torre Mv, Sirvent Jm, Bodi M.** Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006 ; 27 : 1210-16.
- [189] **Parker Cm, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day Ag, Heyland DK:** Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2008 ; 23 : 18-26.
- [190] **Boots Rj, Lipman J, Bellomo R, Stephens D, Heller RF.** Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care.* 2005 ; 33 : 101-11.
- [191] **Shorr AF.** Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 1463-69.
- [192] **Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F.** Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2003 ; 53 : 18-24.
- [193] **Johnson JI, Sagraves Sg, Feild Cj, Block Ef, Cheatham ML.** An unusual case of corneal perforation secondary to *Pseudomonas* keratitis complicating a patient's surgical/trauma intensive care unit stay. *Am Surg.* 2000 ; 66 : 972-74.

- [194] **Nasia Safdara**, Jo Handelsmanb, Dennis G Maki Dra. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2004 ; 4 : 519-27
- [195] **Alvarez-Lerma F, Pavesi M, Calizay M, Valles J, Palomar M.** Grupo de Estudio de Bacteriemias en Pacientes Criticos de la SEMICYUC. Risk and prognostic factors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in critically ill patients. *Med Clin (Barc)*. 2001 ; 117 : 721-26.
- [196] **Furtado Gh, Bergamasco Md, Menezes Fg, Marques D, Silva A, Perdiz , Wey Sb, Medeiros Ea.** Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care*. 2009 ; 24 :625.e9-14
- [197] **Ritchie Dj, Alexander Bt, Finnegan Pm.** New antimicrobial agents for use in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 ; 23 : 665-81.
- [198] **Crouch Brewer S, Wunderink Rg, Jones Cb, Leeper Kv Jr.** Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 1996 ; 109 : 1019-29.
- [199] **Vitkauskien_ A, Skrodenien_ E, Dambrauskien_ A, Macas A, Sakalauskas R.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)*. 2010 ; 46 : 490-95.

- [200] **Johnson Le, D'agata Em, Paterson DI, Clarke L, Qureshi Za, Potoski Ba, Peleg AY.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 ; 11 : 227-34.
- [201] **Falagas Me, Koletsi Pk, Kopterides P, Michalopoulos A.** Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ; 50 : 2541-43.
- [202] **Berthelot P, Chord F, Mallaval F, Grattard F, Brajon D, Pozzetto B.** Magnetic valves as a source of faucet contamination with *Pseudomonas aeruginosa*? *Intensive Care Med.* 2006 ; 32 : 1271.
- [203] **Halabi M, Wiesholzer-Pittl M, Schöberl J, Mittermayer H.** Non-touch fittings in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. *J Hosp Infect.* 2001 ; 49 : 117-21.
- [204] **Trautmann M, Halder S, Hoegel J, Royer H, Haller M.** Point-of-use water filtration reduces endemic *Pseudomonas aeruginosa* infections on a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008 ; 36 : 421-29.
- [205] **Snijders T, Bosker R. Multilevel Analysis.** An introduction to basic and advanced multilevel modelling. London: Sage publications, 1999
- [206] **Manuel Mlwin a user's guide for MLwiN.** Centre for multilevel modelling, Univesrity of Bristol, UK.
<http://www.bristol.ac.uk/cmm/software/mlwin/download/manuals.html>

- [207] **Chaix B, Chauvin P.** L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *RESP.* 2002 ; 50 : 489-99
- [208] **Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y.** Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ; 50 :43-48.
- [209] **Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Malfroot A, Tulkens PM and Van Bambeke F.** *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin.Microbiol.Infect.* In press,(2007).
- [210] **Cheeptam, Fardy,**
http://archive.microbelibrary.org/microbelibrary/files/ccImages/Articleimages/Atlas_EMB/Pseudomonas-aeruginosa_EMB_fig4.jpg
- [211] **A.H. Siddiqui, M.E. Mulligan and E. Mahenthiralingam et al.,** An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 22 (2001) (7), pp.419–422
- [212] **P.T. Tassios, V. Gennimata and L. Spaliara-Kalogeropoulou et al.,** Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O 11 outbreak in an
- [213] **C.K. Stover, X.Q. Pham and A.L. Erwin et al.,** Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen, *Nature* 406 (2000) (6799), pp. 959–964

- [214] **C.K. Raymond, E.H. Sims and A. Kas et al.**, Genetic variation at the O-antigen biosynthetic locus in *Pseudomonas aeruginosa*, *J. Bacteriol.* 184 (2002) (13), pp.3614–3622
- [215] **F.C. Tenover, R.D. Arbeit and R.V. Goering**, How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18 (1997) (6), pp. 426–439
- [216] **M.J. Struelens, V. Schwam, A. Deplano and D. Baran**, Genome macrorestriction analysis of diversity and variability of *Pseudomonas aeruginosa* strains infecting cystic fibrosis patients, *J. Clin. Microbiol.* 31 (1993) (9), pp. 2320–2326
- [217] **M. Okazaki, T. Watanabe and K. Morita et al.**, Molecular epidemiological investigation using a randomly amplified polymorphic DNA assay of *Burkholderia cepacia* isolates from nosocomial outbreaks, *J. Clin. Microbiol.* 37 (1999) (12), pp.3809–3814.
- [218] **S. Brisse, D. Milatovic and A.C. Fluit et al.**, Molecular surveillance of European quinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter sp.* using automated ribotyping, *J. Clin. Microbiol.* 38 (2000) (10), pp. 3636–3645

- [219] **F.C. Tenover, R.D. Arbeit and R.V. Goering**, How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18 (1997) (6), pp. 426–439
- [220] **Fournier C, Andre J, Marlier H, Guinet R, Gilly R**. Sérodiagnostics des infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose étude comparative du Western Blot, de l'ELISA exotoxine A et de l'ELISA phospholipase C .1993, vol.41, no9, pp. 856-864
- [221] **Cavallaro J, Mérensa A**. *Pseudomonas aeruginosa* and beta-lactam antibiotics at the time of Europe; Volume 56, Issues 7-8, November-December 2008, Pages 435-438
- [222] **D. Talon and X. Bertrand**, Severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In Hauser and Rello, Editors, *Severe infections caused by Pseudomonas aeruginosa*, Kluwer publisher (2004), pp. 115–125
- [223] **Nikaido H**. Transport through the outer membrane of bacteria. *Methods Enzymol* 1986;125:265-78.
- [224] **Hachler H, Santanam P, Kayser FH**. Sequence and characterization of a novel chromosomal aminoglycoside phosphotransferase gene, aph (3')-IIb, in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1254-6.
- [225] **Livermore DM**. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.

- [226] **Girlich D, Naas T, Nordmann P.** Biochemical characterization of the naturally occurring oxacillinase OXA-50 of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2043-8.
- [227] **Kong KF, Jayawardena SR, Indulkar SD, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* AmpR is a global transcriptional factor that regulates expression of AmpC and PoxB beta-lactamases, proteases, quorum sensing, and other virulence factors. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4567-75.
- [228] **Poole K.** Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2005;56:20-51.
- [229]
- [230] **Li XZ, Nikaido H, Poole K.** Role of MexA-MexB-OprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1948-53.
- [231] **Aires JR, Kohler T, Nikaido H, Plésiat P.** Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2624-8.
- [232] **Jeannot K, Sobel ML, El Garch F, Poole K, Plésiat P.** Induction of the MexXY efflux pump in *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on drug-ribosome interaction. J Bacteriol 2005;187:5341-6.
- [233] **Shawn AD, Ferris W, Ramotar K, Vandemheen K, Chan F, Saginur R.** Single and combination antibiotic susceptibilities of planktonic, adherent, and biofilm-grown *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured from sputa of adults with cystic fibrosis. J. Clin. Microbiol 2002;40:4172-9.

- [234] **Audrey Mérens, Hervé Delacour, Patrick Plésiat, Jean-Didier Cavallo, Katy Jeannot.** *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic resistance. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2011 - N°435 .
- [235] **Stokes HW, Hall RM.** A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions : integrons. Mol Microbiol 1989;3:1669-83.
- [236] **TUMÉO E, GBAGUIDI-HAORE H, PATRY I, BERTRAND X, THOUVEREZ M, TALON D.** Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? Int J Hyg Environ Health. 2008 ; 211 : 200-04.
- [237] **MASSI L, GUITTARD F, LEVY R, GERIBALDI S.** Enhanced activity of fluorinatedquaternary ammonium surfactants against *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Med Chem. 2009 ; 44 : 1615-22.
- [238] **Rouillon S, Ourdanabias S, Jamart S, Hernandez C, Meunier O.** Etude de l'efficacité d'un produit détergent désinfectant pour sols et surfaces sur les souches bactériennes isolées à partir de l'environnement hospitalier. Pathol biol. 2006 ; 54 : 325-30.
- [239] **Saby S, Leroy P, Freney J, Block JC.** Les mécanismes de défense bactérienne en réponse à la désinfection par le chlore. Hygienes. 2001 ; 9 : 278-84.

- [240] **Valenza G, Jospeh B, Elias J, et al.** First survey of metallo-B-lactamase in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a German university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3493-7.
- [241] **Mansour W, Poirel L, Bettaieb D, et al.** Metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Tunisia. *Diag Microb Inf Dis* 2009;64:458-61.
- [242] **Pounaras S, Manniati M, Petinaki E, et al.** Hospital outbreak of multiple clones of *Pseudomonas aeruginosa* carrying the unrelated metallo-B-lactamase gene variants bla VIM-2 and bla VIM-4. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1405-14.
- [243] **Dubois V, Arpin C, Dupart V, et al.** Beta-lactam and aminoglycoside resistance rates and mechanisms among *Pseudomonas aeruginosa* in French general practice (community and private healthcare centres). *J Antimicrob Chemother* 2008;62(2):316-23.
- [244] **Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, et al.** National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care units patients from 1993-2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4606-10.
- [245] **Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, et al.** Antimicrobial resistance among Gram negative bacilli causing infections in intensive care units patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007;45:3352-9.

- [246] **Livermore DM, Hope R, Brick G, et al.** Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram negative bacteria from *bacteraemias* in the United Kingdom and Ireland, 2001-2006. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl2) : ii55-ii63.
- [247] **Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K, et al.** Prevalence, resistance and susceptibility of multidrug resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1160-4.
- [248] **Drenkard E, Ausubel FM.** *Pseudomonas* biofilm formation and antimicrobial resistance are linked to phenotypic variations. *Nature* 2002;416:740-3.
- [249]
- [250] **Kenna DT, Doherty CJ, Foweraker J, et al.** Hypermutable in environmental *Pseudomonas aeruginosa* and populations causing pulmonary infections in individuals with cystic fibrosis. *Microbiology* 2007;153:1852-9.
- [251] **Mérens A, Llanes C, Pourcel C, Roussel-Delvallez M, Vergnaud G, Cavallo JD, Plésiat P and the GERPA.** Resistance and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients; a French multicentre study. 19th European congress of clinical microbiology and infectious diseases, Helsinki, Finland, 16-18 may 2009, P 1505.

- [252] **American Thoracic Society and Infectious Diseases 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.
- [253] **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al.:** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1997;25: 551-573.
- [254] **Giamarellou H:** Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49: 229-233.
- [255] **Craven DE, Palladino R, McQuillen DP:** Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18: 939-962.
- [256] **Chastre J, Fagon JY:** Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 867-903.
256. **Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM:** **Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid.** *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1121-1129.
- [257] **Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL:** Shortcourse empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 505-511.

- [258] **Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ:** Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 691-695.
- [259] **Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL:** Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 291-295.
- [260] **E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM:** Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 2327-2332.
- [261] **Mehta RM, Niederman MS:** Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med.* 2003; 18: 175-188.
- [262] **Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L:** Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2004; 328: 668.

- [263] **Cunha BA:** Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. *Crit Care*. 2006; 10: 141.
- [264] **Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al.:** Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.*, 2003; 290: 2588-2598.
- [265] **Rello J, Diaz E, Rodriguez A:** Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11 Suppl 5: 30-38.
- [266] **Eggimann P, Revelly JP:** Should antibiotic combinations be used to treat ventilator-associated pneumonia? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 27: 68-81.
- [267] **Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR et al.:** Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrugresistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006 ; 6: 589-601.
- [268] **Starner TD, McCray PB, Jr:** Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 816-822.
- [269] **Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A et al.:** Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: 277-287.
- [270] (1997) **Patient Registry 1996 Annual Data Report**. Bethesda, Maryland.

- [271] **Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, der Schulenburg JM, von der HH:** Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.*, 2003; 2: 84-90.
- [272] **Doring G, Hoiby N:** Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2004; 3: 67-91.
- [273] **. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N:** Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23: 330-335.
- [274] **Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T:** Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros.* 2005; 4 Suppl 2: 49-54.
- [275] **Lebecque P, Leal T, Zylberberg K, Reyhler G, Bossuyt X, Godding V:** Towards zero prevalence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006; 5, 237–244.
- [276] **Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP:** Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax.* 2006; 61: 895-902
- [277] **Rice LB:** Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochem Pharmacol.* 2006; 71: 991-995.
- [278] **Livermore DM:** Can beta-lactams be re-engineered to beat MRSA? *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 Suppl 2: 11-16.

- [279] **Traczewski MM, Brown SD:** In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 819-821.
- [280] **Van Bambeke F, Pages J, Lee VJ:** Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. *Rec Patents Antiinfect Drug Discov.* 2006; 1: 157-175.
- [281] **Holder IA:** *Pseudomonas* immunotherapy: a historical overview. *Vaccine.* 2004 ;22: 831-839.
- [282] **Sedlak-Weinstein E, Cripps AW, Kyd JM, Foxwell AR:** *Pseudomonas aeruginosa*: the potential to immunise against infection. *Expert Opin Biol Ther.* 2005; 5: 967-982.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**التعفنات المترتبة عن عدوى الزائفة
الزنجارية داخل مصلحة الإنعاش:
تطور مقاومة الزائفة الزنجارية نحو المضادات الحيوية عبر الزمن**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: بثينة مدرك

المزودة في 15 شتنبر 1989 بوجدة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الزائفة الزنجارية – البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة – الالتهاب الرئوي المكتسب
تحت التهوية الميكانيكية – الإنعاش – البيئة المائية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيدة: سكيينة الحمزاوي
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
السيد: أحمد كاوي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: سعيدة طلال
أستاذة في علم الكيمياء الحيوية
السيد: عبد القادر لعثيريس
أستاذ في علم الصيدلة
السيد: ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة