



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 201/16

LES INFECTIONS NOSOCOMIALES À PSEUDOMONAS AERUGINOSA AU SERVICE DE RÉANIMATION A1 (à propos 30 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/10/2016

PAR

Mme. AOURAGHE Samah

Née le 03 Février 1991 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Infection Nosocomiale - Pseudomonas Aeruginosa - Profil Bactériologique

JURY

M. KHATOUF MOHAMMED..... PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anesthésie réanimation

M. MAHMOUD MUSTAPHA.....
Professeur de Microbiologie - Virologie

M. SHIMI ABDELKARIM.....
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. DERKAOUI ALI..... MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant d'Anesthésie réanimation

JUGES

PLAN

INTRODUCTION	6
OBJECTIFS	9
MATERIELS ET METHODES	10
I. Population d'étude	11
1- Critère d'inclusion	11
2- Critère d'exclusion	11
II. Collecte de données	11
1- Données épidémiologiques	11
2- Données biologiques	12
3- Données d'exposition aux dispositifs invasifs	12
4- Acquisition des infections nosocomiales à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Fiche d'exploitation	13
RESULTATS	19
I- Age	20
II- Sexe	21
III- Antécédents médicaux	22
IV- Antécédents chirurgicaux	22
V- Taux d'infection nosocomiale à PA selon le mode d'admission	23
VI- Diagnostic à l'admission	24
VII- Délai d'apparition de l'infection nosocomiale à PA	24
VIII- Durée d'hospitalisation en réanimation	24
IX- Incidence des dispositifs invasifs utilisés en réanimation	25
X- Présentation clinique	26
XI- Germes associés	27
XII- Infections nosocomiales à PA en fonction du site	28
XIII- Antibiothérapie probabiliste	29

XIV- Profil de résistance aux antibiotiques	30
XV- Antibiothérapie adaptée	31
XVI- Facteurs de risque de la mortalité	32
DISCUSSION	33
I- Définitions	34
1- Infections nosocomiales	34
2- Infections associées aux soins	34
II- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA) en réanimation	36
1- Microorganisme PA.....	36
1-1- Habitat.....	36
1-2- Morphologie, Culture	36
1-3- Marqueurs épidémiologiques	37
a- Sérotype.....	37
b- Marqueurs moléculaires	38
1-4- Formation du biofilm	38
1-5- Génétique	38
1-6- Facteurs de virulence	39
1-7- Sensibilité aux antibiotiques.....	41
1-7-1- Spectre naturel de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41
a- Sensibilité naturelle	41
b- Résistance naturelle.....	41
1-7-2- Mécanismes des résistances acquises de <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	43
a- Résistance acquise aux B-lactamines	43
b- Résistance acquise aux aminosides.....	44
c- Résistance acquise aux fluoroquinolones	45

d- Résistance acquise à la fosfomycine	45
1-7-3- Cas particulier: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-résistant	45
1-8- Résistance aux produits désinfectant.....	46
2- Epidémiologie de l'infection à PA en réanimation	47
2-1- Incidences	47
2-2- Origine des infections nosocomiales à PA en réanimation	48
a- Réservoir environnemental hospitalier	48
b- Mécanismes de la colonisation des patients	49
c- Origine des souches identifiées chez les patients	50
d- Rôle de l'environnement hydrique	52
2-3- Facteurs de risques d'acquisition du PA	53
a- Age	53
b- Sexe	53
c- Autres facteurs de risque	53
III- Principaux sites infectés	55
1- Pneumopathies nosocomiales à PA	55
a- Incidence	55
b- Facteurs de risque.....	56
c- Pronostic	57
2- Bactériémies à PA	58
a- Facteurs de risque.....	58
b- Facteurs pronostiques.....	59
3- Infections nosocomiales urinaires à PA	60
a- Incidence	60
b- Mécanisme et facteurs de risque	61
4- Infections du site opératoire à PA	62

5- Infections du cathéter à PA	63
6- Infections inhabituels	63
6-1- infections neuro-méningées	63
6-2- Infections ostéo-articulaires.....	64
6-3- Endophtalmies	66
6-4- Endocardites	67
IV- Profil de sensibilité du PA aux antibiotiques	68
1- Résistance aux Antibiotiques	68
2- Facteurs de risque de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux Antibiotiques.....	70
V- Traitements des infections nosocomiales à PA	72
a- Avantages de la bithérapie dans le traitement des infections nosocomiales à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	73
b- Facteurs pronostiques liés au traitement.....	75
VI- Pronostic de l'infection nosocomiale à PA et mortalité	76
VII- Hygiène et prévention	78
1- Avant l'infection	78
2- Infection identifiée	78
3- Investigations d'une épidémie	82
CONCLUSION	83
RESUMES	85
BIBLIOGRAPHIE	91

INTRODUCTION

Les infections nosocomiales (IN) sont des infections contractées dans un établissement de santé. Cette définition est devenue moins adaptée aux pratiques de soins actuelles. Elle a donc été actualisée en 2006 et a été intégrée de façon plus générale au sein des infections associées aux soins (IAS). [1]

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge

Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection.

Les infections nosocomiales les plus fréquentes sont: la pneumopathie, l'infection urinaire, la bactériémie et l'infection du site opératoire. [2]

Après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* est la troisième bactérie responsable des infections nosocomiales. [1, 2]

Pseudomonas Aeruginosa (PA) est un bacille Gram négatif ubiquitaire ; naturellement résistant aux antibiotiques qui peut devenir un pathogène opportuniste responsable d'infection graves lorsque les circonstances favorables sont réunies.

Pratiquement inoffensives chez les individus sains, les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont le plus souvent acquises à l'hôpital et c'est dans les services de réanimations où les patients sont souvent immunodéprimés et habituellement intubés, ventilés, sondés, porteurs de cathéters périphériques et centraux que le risque de contamination et d'infection a PA est majeur.

L'infection nosocomiale à PA constitue un véritable problème de santé publique, elle est responsable d'une morbi-mortalité et d'un coût très élevés, d'où l'intérêt de la prévention. [3]

OBJECTIFS

Les objectifs de notre travail sont de déterminer :

- 1- La prévalence des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* dans le service de réanimation polyvalente A1 durant l'année 2014.
- 2- La sensibilité du PA aux antibiotiques.
- 3- Les facteurs de risque des infections nosocomiales à PA.
- 4- La mortalité et la morbidité liées aux infections nosocomiales à PA.

MATERIELS ET METHODES

Ce travail est une étude rétrospective transversale à visée descriptive et analytique s'étalant sur un an (du 01 Janvier 2014 au 31 Décembre 2014), incluant tous les patients atteints d'une infection à PA hospitalisés au service de réanimation A1 au CHU Hassan II de Fès.

I- Population d'étude :

1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude, tous les malades hospitalisés pendant plus de 48 heures et atteints d'une infection à PA.

2. Critères d'exclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude, les malades dont la durée d'hospitalisation a été inférieure à 48 heures et ceux présentant une infection nosocomiale à un autre germe.

II- Collecte des données :

En se basant sur les données de la littérature, une fiche d'exploitation a été conçue pour relever les principales informations qui ont concerné les données suivantes :

1- Données épidémiologiques :

- Caractéristiques générales des patients :
 - Age
 - Sexe

- Antécédents médicaux et chirurgicaux
- Mode d'admission
- Durée d'hospitalisation
- Présence ou non d'infection nosocomiale à PA
- Gestes réalisés en réanimation
- Ecologie bactérienne :
 - Sensibilité
 - Résistance
- Evolution :
 - Favorable
 - complications
 - Décès

2- Données biologiques :

- Ionogramme sanguin: natrémie, kaliémie, chlorémie, calcémie.
- Fonction rénale: urée, créatininémie.
- Numération Formule Sanguine.
- Bilan hépatique
- Bilan d'hémostase: Taux de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée.
- Glycémie.

3- Données d'exposition aux dispositifs invasifs :

- Durée de la ventilation artificielle
- Durée du sondage vésical
- Durée du cathétérisme

- Durée de la trachéotomie
- Durée de la DVE quand elle est posée
- Durée du sondage nasogastrique.

4- Acquisition de l'infection nosocomiale à PA:

- La date de survenue de l'infection nosocomiale à PA.
- Le site de l'infection : pulmonaire, urinaire, bactériémie, cathéter, parois, neuro-méningé.
- Les examens complémentaires réalisés pour diagnostiquer l'infection.
- Antibiogramme.

Fiche d'exploitation :

I. Nom et Prénom :

II. Sexe :

III. IP :

IV. Age :

V. Date d'entrée :

VI. Antécédents :

Médicaux :

	Oui	Non
Diabète		
HTA		
Cardiopathie		
Néphropathie		
AVC		
Pneumopathie		
Asthme		
BPCO		
Autres		

Chirurgicaux :

ATCD d'hospitalisation :

Toxique :

	Oui	Non
Tabac		
Alcool		
Cannabis		
Autres		

Médicamenteux :

	Oui	Non
Immunosuppresseurs		
Corticothérapie		
Antibiothérapie		
Autres		

VII. Mode d'admission en réanimation :

	Oui	Non
Transféré des urgences		
Transféré d'un autre service		
Postopératoire		

VIII. Diagnostic d'admission :

	Oui	Non
Polytraumatisé		
Traumatisme crânien grave		
Hémorragie méningée		
AVC ischémique		
AVC hémorragique		
Guillain barré		
Insuffisance respiratoire aigue		
Pneumopathie grave		
Intoxication		
Etat de choc		
Pathologie métabolique		
Insuffisance cardiaque		

IX. Dispositifs invasifs :

	Oui	Non	Durée
Ventilation artificielle			
Sondage urinaire			
Cathéter veineux central			
Trachéotomie			
Ligne artérielle			
Dérivation ventriculaire externe			
Autres			

X. Délai d'apparition de l'infection

XI. Diagnostic clinique :

	Oui	Non
Fièvre		
Pus		
Secrétions purulentes		
Tachycardie		
Polypnée		
Confusion		
Coma		
Choc septique		
Autres		

XII. Examens complémentaires :

GB	
CRP	
Pro calcitonine	
PL	
ECBU	
PDP	
Prélèvement de pus	
Radio thorax	

XIII. Siege de l'infection :

	Oui	Non	Contage
Urinaire			
Pulmonaire			
Neuro-méningé			
Paroi			
Bactériémie			
Cathéter			

XIV. Antibiothérapie probabiliste :

XV. Profil de résistance et de sensibilité aux ATB :

	Sensible	Résistant
Ciprofloxacine		
Gentamicine		
Pipéracilline - tazobactam		
Lévofloxacine		
Céftazidime		
Imipenème		
Amikacine		
Rifampicine		
Ticarcilline		

XVI. Antibiothérapie adaptée :

XVII. Evolution :

	Oui	Non
Favorable		
Décès		

XVIII. Durée d'hospitalisation :

RESULTATS

Durant cette période, 86 patients ont présenté une infection nosocomiale sur un total de 625 patients hospitalisés, soit un taux d'infection nosocomiale de 13,7%. Durant cette même période, 30 patients ont présenté une infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* (PA), soit 34,8% de toutes les infections nosocomiales.

I. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 47,4 ans ; avec une médiane de 45 ans et des extrêmes allant de 19 à 77 ans

Tableau 1 : Taux d'infection nosocomiale des malades hospitalisés selon deux tranches d'âge.

Tranche d'âge	nombre de patients infectés	taux d'infection
< 40 ans	10	33 %
> 40 ans	20	67 %

II. Sexe :

L'infection nosocomiale à PA était plus fréquente chez les hommes avec un taux de 76,7 %.

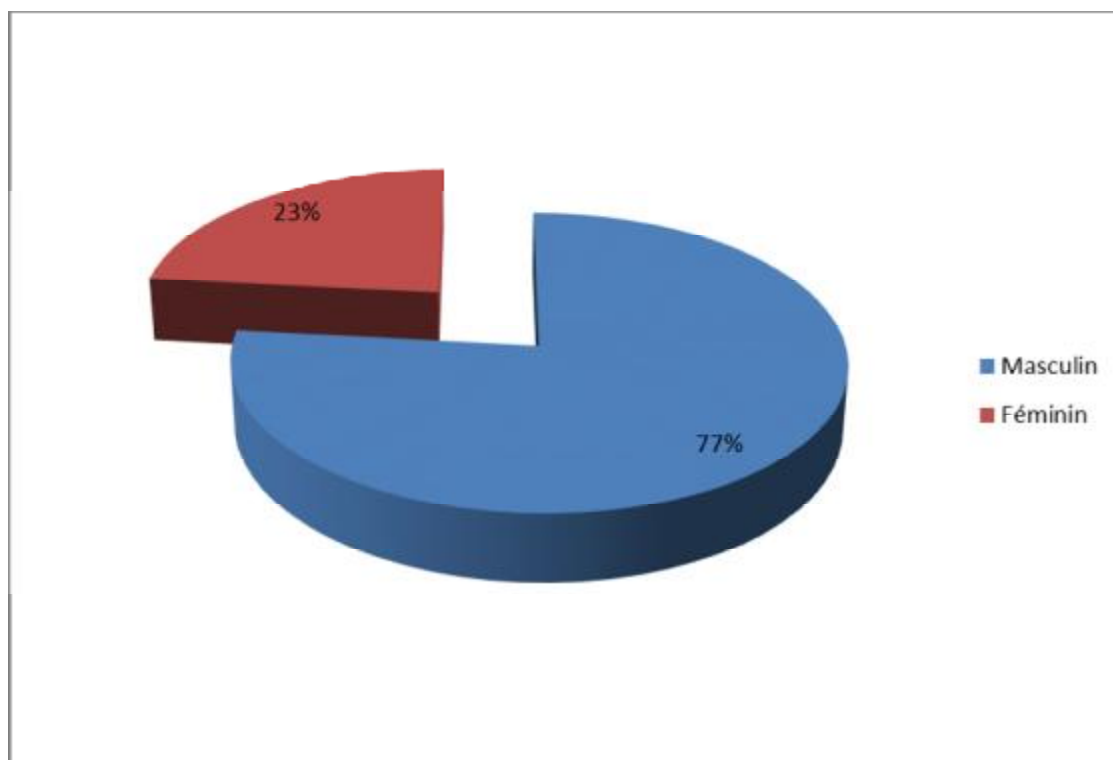


Figure 1: Répartition des patients selon le sexe

III. Antécédents médicaux :

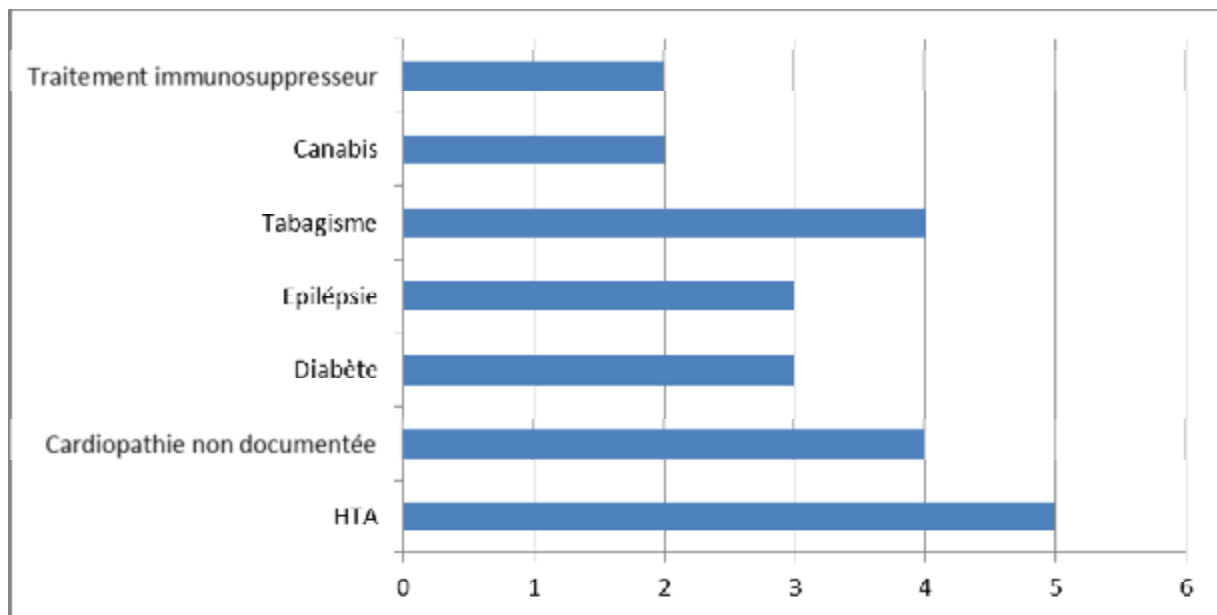


Figure 2: Répartition des patients selon les antécédents médicaux

On remarque que l'hypertension artérielle, les cardiopathies et le tabagisme constituent les principaux antécédents rencontrés chez nos patients.

IV. Antécédents chirurgicaux :

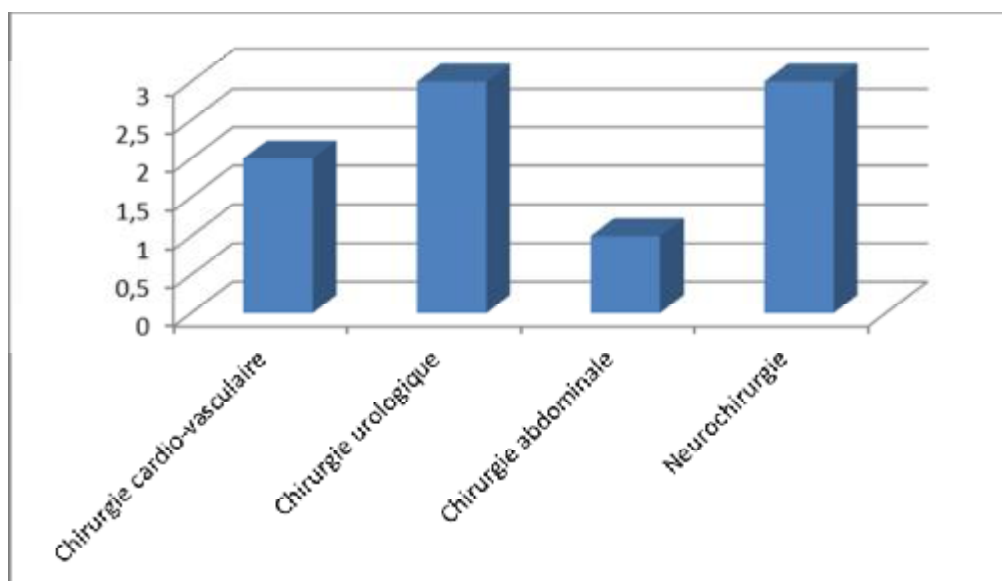


Figure 3: Antécédents chirurgicaux de nos malades

V. Taux d'infection nosocomiale selon le mode d'admission :

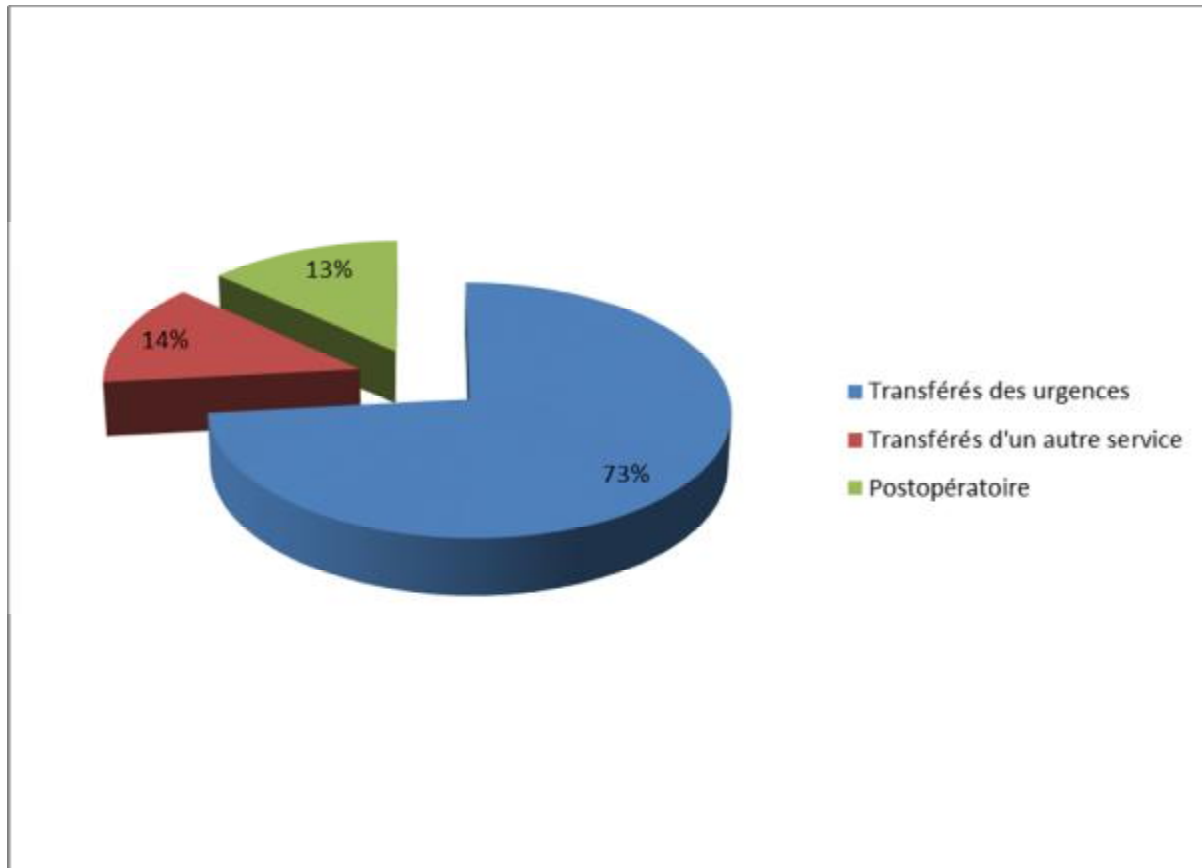


Figure 4: Répartition des malades infectés selon le mode d'admission

La majorité de nos patients proviennent des urgences avec un pourcentage de 73% des cas.

VI. Diagnostic à l'admission :

Tableau 2: Répartition des patients infectés en fonction du diagnostic d'admission

Diagnostic d'admission	Nombre total des malades	Nombre de malades infectés	Taux d'infection Nosocomiale (%)
Poly traumatisme	54	8	13,2
Traumatisme crânien grave	31	4	12,9
Hémorragie méningée	15	1	6,6
AVC ischémique	10	2	20
AVC Hémorragique	14	1	7,14
Guillain barré	7	2	28,5
Insuffisance respiratoire	14	1	7,14
Neurochirurgie	35	11	3,14

VII. Délai d'apparition de l'infection :

Le délai moyen d'apparition d'une infection nosocomiale à PA est estimé à 5 jours avec des extrêmes allant de 3 à 8 jours.

VIII. Durée d'hospitalisation en réanimation :

La durée moyenne d'hospitalisation des malades infectés était de 36,9 jours, avec des extrêmes allant de 6 à 149 jours

IX. Incidence des dispositifs invasifs utilisés :

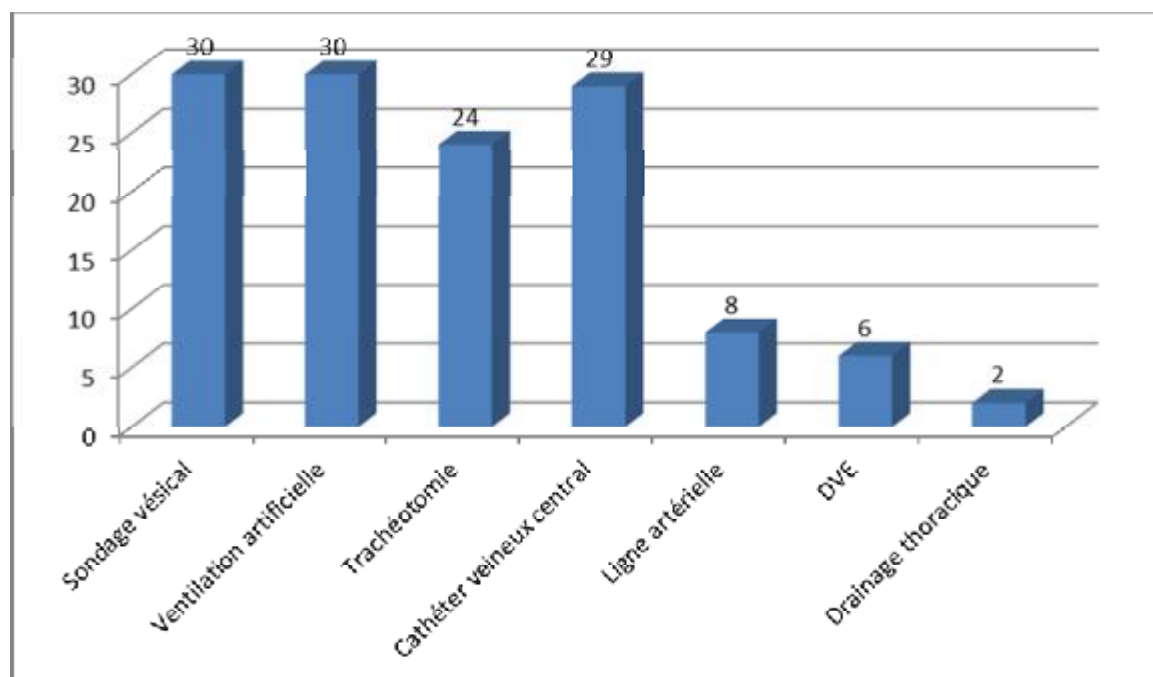


Figure 5: Différents types de dispositifs invasifs utilisés chez nos patients

X. Présentation clinique :

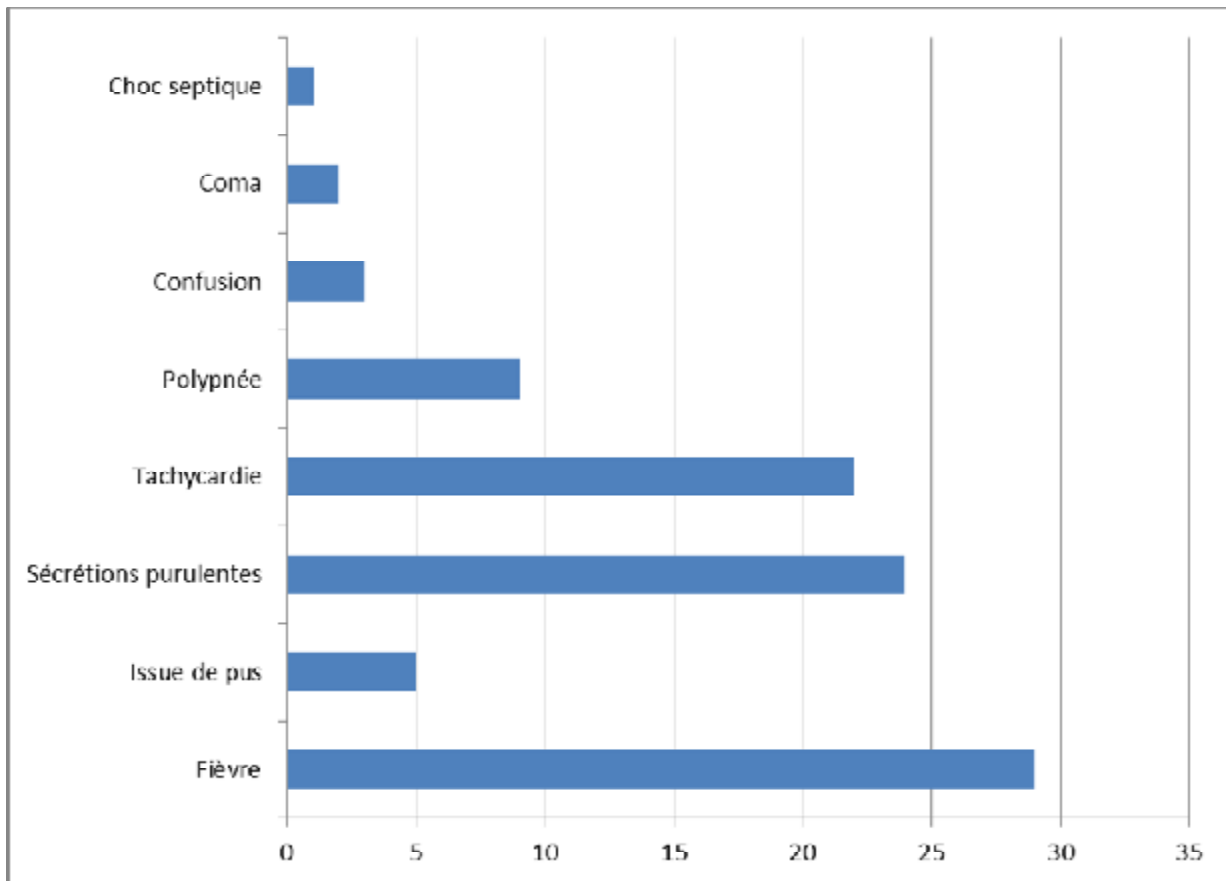


Figure 6: Présentation clinique du syndrome infectieux chez nos malades

La fièvre, la tachycardie et l'apparition de sécrétions purulentes étaient les principaux signes cliniques observés chez nos patients.

XI. Germes associés :

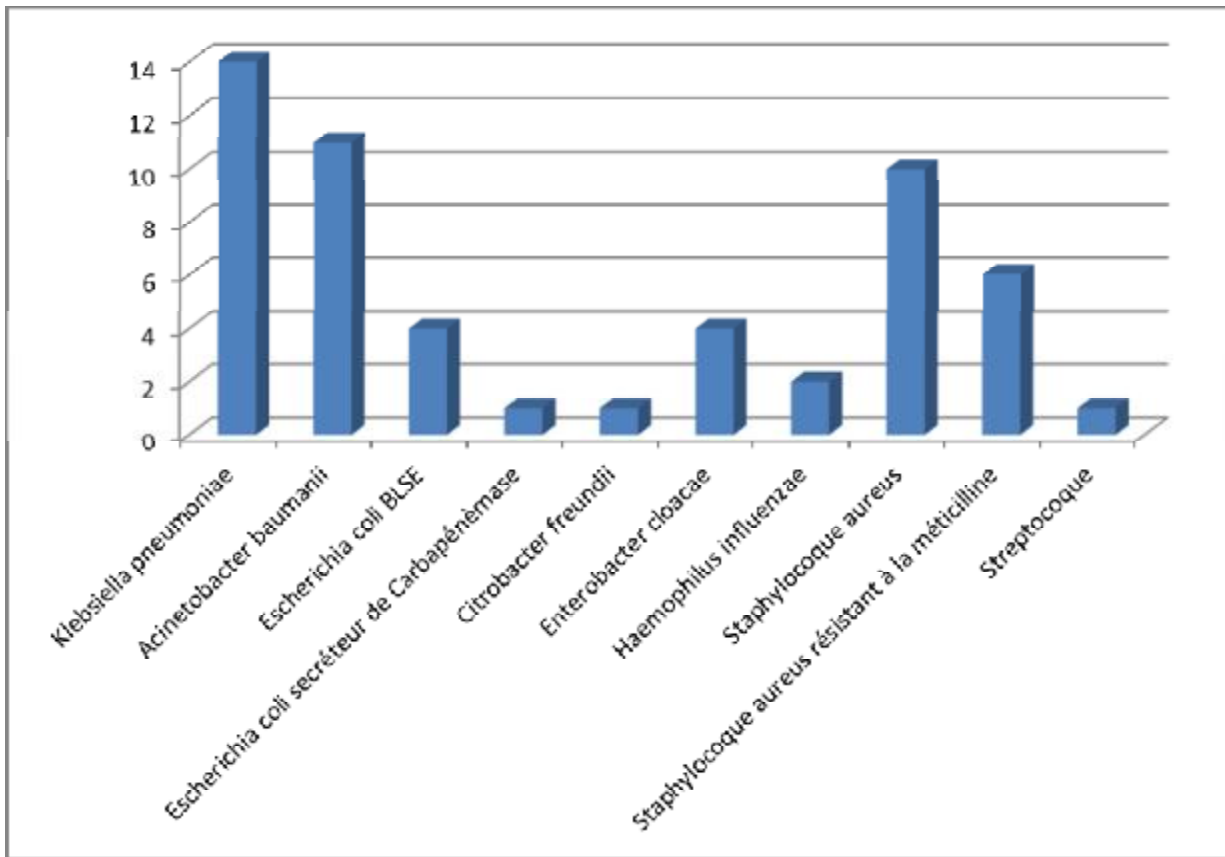


Figure 7: Principaux germes retrouvés chez les malades infecté

On note que le *Klebsiella pneumoniae* et l'*Acinetobacter baumannii* sont les germes les plus fréquemment isolés chez les patient infectés par un *Pseudomonas aeruginosa*.

XII. Infections nosocomiales à PA en fonction du site :

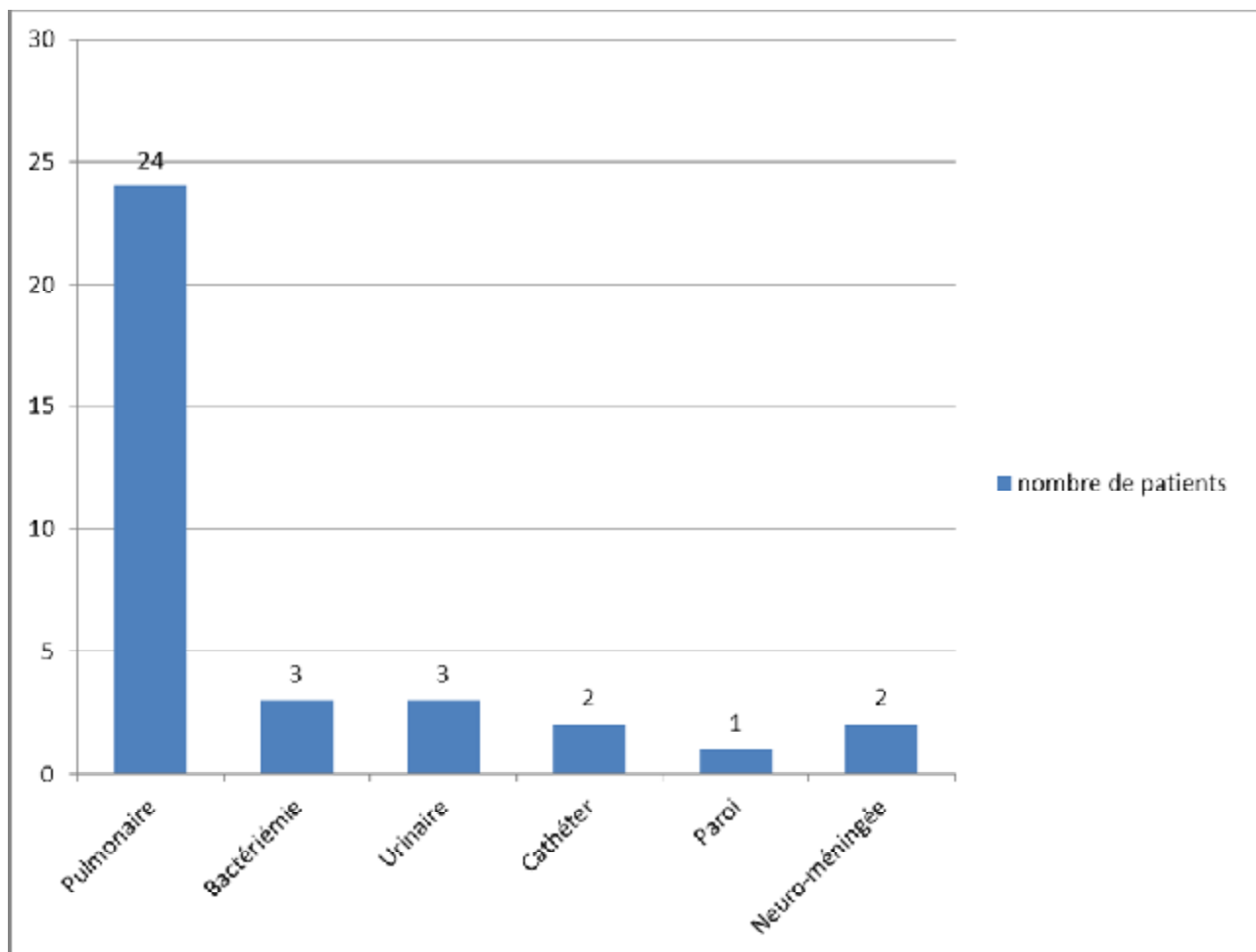


Figure 8: Répartition des patients en fonction des sites infectés

La pneumopathie nosocomiale à PA représente l'infection la plus fréquente avec un taux de 80%, suivie par la bactériémie et l'infection urinaire avec un taux de 10%, l'infection neuro-méningée et l'infection nosocomiale sur cathéter avec un taux de 6,7%, et enfin les infections à la paroi avec un taux de 3,3%.

XIII. Antibiothérapie probabiliste :

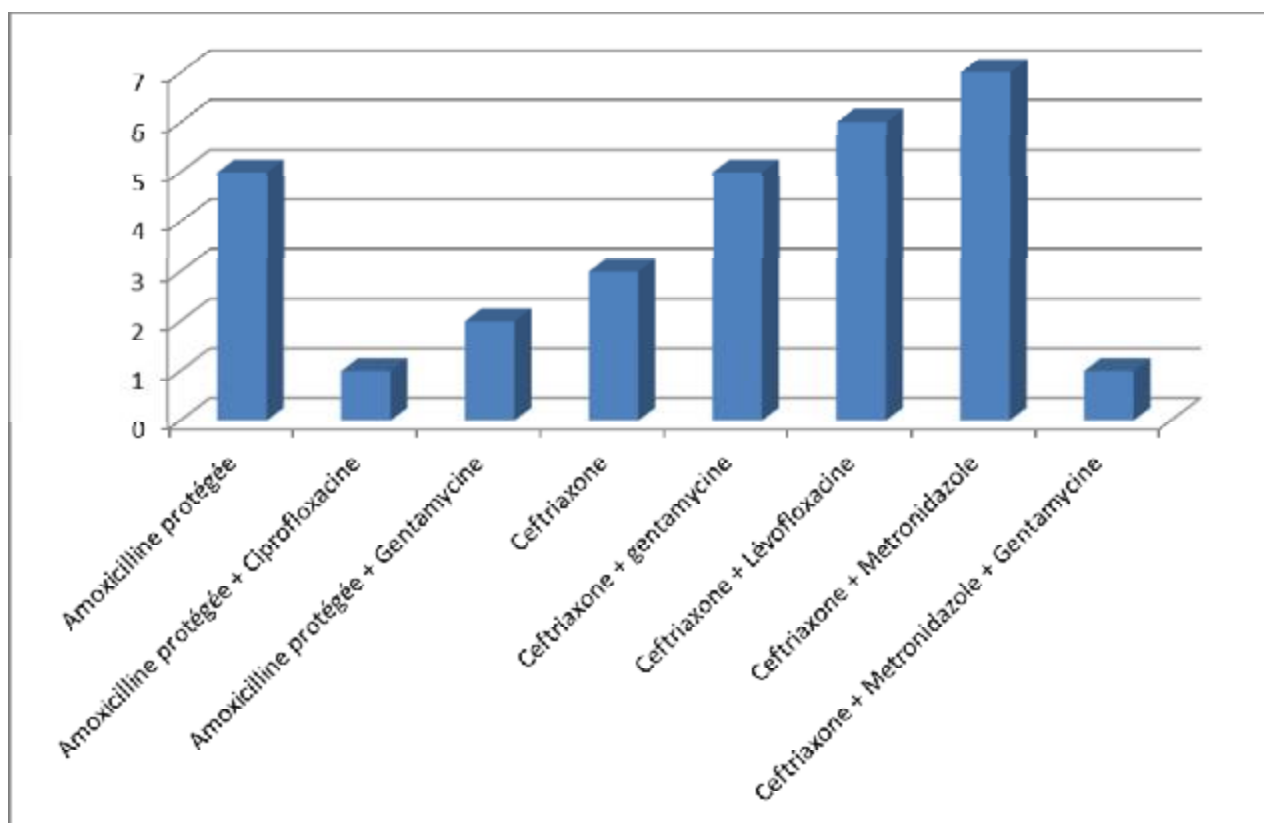


Figure 9: Antibiothérapie probabiliste utilisée chez nos patients

XIV. Profil de résistance aux antibiotiques

Le PA a été résistant à la céftazidime dans 40% puis résistant à la Trimetoprim-Sulfaméthoxazole dans 70% des cas et à l'imipénème à 6,7% des cas.

Tableau 3: Profil de résistance du PA aux antibiotiques :

ATB	Résistance	Sensibilité
Gentamycine	82%	28%
Lévoﬂoxacine	80%	20%
Ticarcilline	73,3%	26,7%
Trimetoprim - Sulfaméthoxazole	70%	30%
Ciproﬂoxacine	63,3%	36,7
Pipéracilline - Tazobactam	50%	50%
Céftazidime	40%	60%
Imipénème	6,7%	93,3%
Amikacine	3,3%	96,7%
Colistine	0	100 %

XV. Antibiothérapie adaptée :

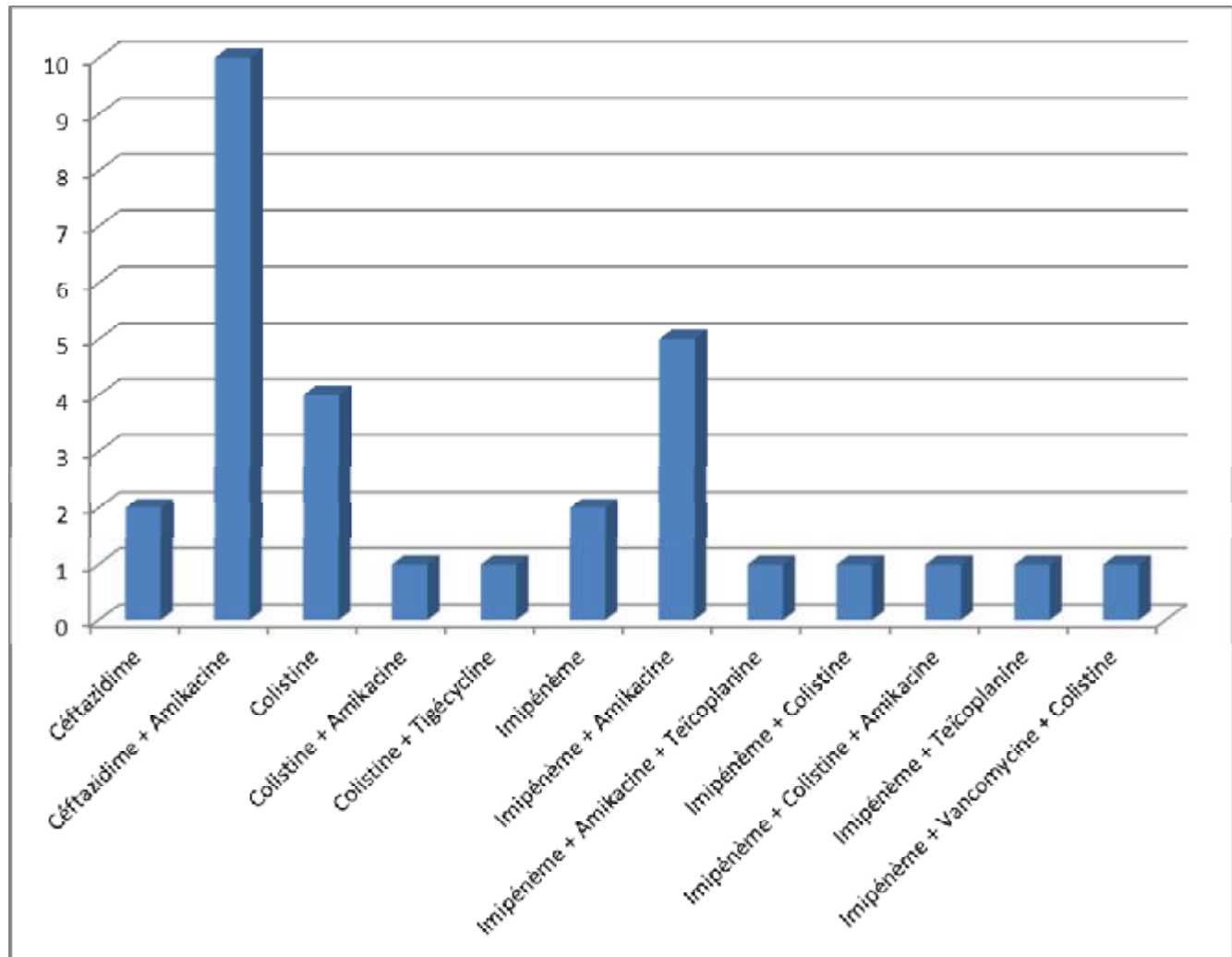


Figure 10: Antibiothérapie adaptée chez nos patients

La majorité des patients infectés ont été mis sous bithérapie à base de Céfotazidime + Amikacine ou Imipénème + Amikacine.

XVI. Facteurs de risque de la mortalité :

Dans notre étude le taux de mortalité chez les patients ayant contracté une infection nosocomiale à PA était de 53,3 % contre une mortalité globale de 35,7% chez les patients non infectés.

Tableau 4: Mortalité en fonction du sexe et des antécédents

		Nombre de malades infectés	Mortalité (%)	p
Sexe	Féminin	7	85,7	0,04
	Masculin	23	43,5	
Diabète		3	33,3	0,34
HTA		5	80	0,19
Cardiopathie		4	51,7	0,34
Traitement immunosuppresseur		3	66,7	0,62
Corticothérapie		2	50	0,92

Dans notre étude, seul le sexe féminin était un facteur de risque significatif de mortalité.

Le taux de mortalité élevé dans notre service peut aussi être expliqué par la gravité des pathologies initiales pour lesquelles les patients sont admis (Traumatismes crâniens graves, poly-traumatismes...).

DISCUSSION

I- Définitions :

1- Infection nosocomiale (IN):

L'infection se définit par l'envahissement de l'organisme par un agent étranger, comme une bactérie ou un virus, provoquant un état pathologique par une lésion des cellules locales, une libération de substances toxiques ou par une réaction intracellulaire (germe-anticorps) [1, 2,4].

Le terme « nosocomial » vient soit du grec "noso" et "komos", qui signifient association et soins, soit du latin "nosocomial" qui signifie hôpital. Il qualifie ce qui se rapporte aux hôpitaux, ce qui se contracte lors des soins.

Les IN se définissent comme des infections contractées dans un établissement de soins ; des infections qui n'étaient ni en incubation ni présentes à l'admission du malade.

Lorsque l'état infectieux du patient à l'admission est inconnu, l'infection est considérée comme nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48 heures d'hospitalisation. Si l'infection se révèle moins de 48 heures après l'admission, on en déduit qu'elle était en incubation au moment de l'admission, et qu'elle n'a donc pas été contractée dans l'établissement de soins.

Il faut cependant bien avoir à l'esprit que ce délai de 48h est assez artificiel et qu'il ne doit pas être appliqué sans réflexion. En effet, il doit être confronté à la durée d'incubation du germe qui varie d'un micro-organisme à un autre [1, 2, 4, 5].

2 Infections associées aux soins (IAS) :

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou

éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection.

Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

L'infection associée aux soins (IAS) englobe tout événement infectieux en rapport plus ou moins proche avec un processus, une structure, une démarche de soins, dans un sens très large. L'IAS comprend l'infection nosocomiale, au sens de contractée dans un établissement de santé, et couvre également les soins délivrés en dehors des établissements de santé. Le critère principal définissant une IAS est constitué par la délivrance d'un acte ou d'une prise en charge de soins au sens large par un professionnel de santé, ou le patient ou son entourage encadré par un professionnel de santé. Aucune distinction n'est faite quant au lieu où est réalisée la prise en charge ou la délivrance de soins. Les IAS concernent les patients, malades ou non, mais également les professionnels de santé et les visiteurs [6].

II- Pseudomonas aeruginosa en réanimation :

Le *Pseudomonas aeruginosa*(PA) est un pathogène ubiquitaire et opportuniste, fréquemment isolé chez les patients de réanimation, malgré les progrès thérapeutiques et les progrès réalisés en matière d'hygiène. Les infections qu'il provoque sont souvent sévères et de pronostic péjoratif. Les données disponibles sur la chaîne de transmission de PA en réanimation sont en faveur de modes de transmission multiples. Ce premier chapitre fait l'état des lieux de la littérature et des connaissances concernant PA en réanimation. [3]

1- Le micro-organisme Pseudomonas aeruginosa :

Le bacille pyocyanique, du grec puon = pus et Kuanos = bleu foncé, est désigné sous le nom d'espèce *Pseudomonas aeruginosa* du latin aeruginosus = couvert de rouille. C'est l'espèce la plus pathogène du genre *Pseudomonas*. [7,8]

1-1 Habitat :

Bactérie ubiquiste, PA vit normalement à l'état de saprophyte dans l'eau et le sol humide ou sur les végétaux et résiste mal à la dessiccation. Cette bactérie opportuniste peut survivre et se multiplier sur de nombreux milieux, supports et matériels, surtout s'ils sont humides. [3]

1-2 Morphologie, culture :

Bâtonnet non sporulé, très mobile grâce à un cil polaire, PA est parfois entouré d'une pseudo-capsule. La membrane externe contient des porines dont le nombre et la taille sont susceptibles de varier ; la structure du lipopolysaccharide de cette membrane est également très hétérogène. La culture se fait strictement en

aérobiose et dégage une odeur caractéristique de fleur de seringas. Un milieu sélectif tel que le milieu de Drigalski peut convenir à sa culture. Des milieux sélectifs à base de Cétrimide sont proposés pour sa recherche dans des produits très contaminés ou les eaux.

PA produit deux pigments qui diffusent dans le milieu de culture : la pyocyanine, pigment bleu, et la pyoverdine, pigment jaune vert fluorescent. Il existe de rares souches produisant d'autres pigments (noir pyomelanine ou rouge-brun pyorubine) et des souches 13 apigmentées (moins de 5% des souches sauvages ne produisent aucun pigment et sont fréquemment isolées chez des patients sous antibiotiques). [3]

1-3 Marqueurs épidémiologiques :

Certains éléments phénotypiques permettent de comparer plusieurs souches entre elles. On parle alors de marqueurs épidémiologiques.

a- Sérotype :

Il existe chez PA un antigène somatique lipopolysaccharidique AgO thermostable dont on connaît actuellement 20 variantes. Ces antigènes sont la base d'une classification sérologique [9]. On ne dispose, en pratique courante, que de 17 antisérums spécifiques permettant d'identifier 90 à 95% des souches par une technique d'agglutination sur lame. Les sérotypes O:6 et O:11 sont les plus fréquemment isolés en bactériologie médicale. Le sérotype O:12 est souvent très résistant aux antibiotiques. La sérotypie présente néanmoins des limites : il existe des souches non agglutinables, poly- agglutinables ou auto-agglutinables, génétiquement non différenciables mais de sérotype différents. De plus, il a été observé des modifications de sérotype après traitement antibiotique. [3]

b- Marqueurs moléculaires :

Deux types d'approche sont utilisés pour typer les souches de PA, le typage par restriction de l'ADN (électrophorèse en champ pulsé ou PFGE, pulsed field gel electrophoresis, ribotypage avec analyse par RFLP, restriction fragment length polymorphism) et le typage par amplification de gènes (techniques de RAPD, Random amplified polymorphic DNA et MLST, Multilocus Sequence Typing). [3]

1-4 Formation de biofilm :

Le *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie capable de développer et de subsister au sein d'un biofilm [10]. La matrice ainsi produite par PA est principalement constituée d'exo-polysaccharides (dont 85% d'alginate), de protéines et d'ADN [10,11]. Cette couche d'alginate rend PA difficilement accessible aux produits désinfectants [12], aux antibiotiques ou aux défenses immunitaires du patient [13-15].

PA possède ainsi deux états physiologiques : l'état planctonique (bactérie isolée) et l'état sessile (bactérie fixée sur une surface ou présente dans un biofilm, moins active métaboliquement que les bactéries planctoniques mais capable de se déplacer et ayant une meilleure résistance aux perturbations environnementales et aux antibiotiques). La diversité génétique qui opère au sein d'un biofilm constitue un avantage de survie pour les bactéries relâchées ensuite par rapport aux souches sauvages [10].

1-5 Génétique :

L'ensemble du génome de PA est désormais séquencé [16]. Le PA possède de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction et la plupart des souches sont multi-lysogènes ; ceci explique les nombreuses variations

généétiques observées dans l'espèce avec pour conséquence, en particulier, la fréquence des souches poly-résistantes aux antibiotiques. Autant il a pu être constaté une faible diversité génétique parmi les PA contaminant les patients atteints de mucoviscidose, autant il a pu être observé une forte variation chez les patients de réanimation [17,18].

Les souches de PA responsables de pneumopathies chez les sujets ventilés n'appartiennent pas à un groupe clonal particulier par rapport aux souches de l'environnement mais semblent réparties de façon aléatoire au sein de l'espèce [19]. Il est probable que des différences dans l'expression de certains gènes soient à l'origine de la survenue des infections.

1-6 Facteurs de virulence :

De très nombreux facteurs de virulence ont été décrits chez PA sans qu'il semble y avoir de répartition différentielle de ces facteurs entre les souches responsables d'infections et celles isolées de l'environnement [19]. La grande variété de facteurs de virulence de PA en font un pathogène opportuniste efficace [7, 8, 20-22].

Le PA élabore des protéines et des substances toxiques pour l'homme telles que l'hémolysine thermostable, exo-enzymes (protéases, phospholipase) et toxines protéiques (exotoxine, entérotoxine). Les hémolysines, glycolipide et phospholipase C agissent en synergie. Le facteur de perméabilité vasculaire produit par PA provoque une réaction érythémateuse et capillaire.

Le lipopolysaccharide joue également un rôle important dans le pouvoir pathogène de *P. aeruginosa* via une résistance à la phagocytose liée au complément ou la possibilité d'échapper aux défenses de l'hôte par absence de ligand. L'alginate est produit par les souches dites « muqueuses » de *P. aeruginosa* isolées chez les

patients atteints d'infections chroniques comme dans la mucoviscidose : cette substance obstrue les voies aériennes, protège la bactérie des défenses immunitaires et empêche la pénétration des antibiotiques.

La production et l'expression de ces facteurs de virulence est régulée par de nombreux facteurs environnementaux (ex carence en fer, phosphate, oxygène, antibiothérapie). Leur régulation obéit à deux mécanismes : la transduction du signal par des systèmes à deux composants (protéines cytoplasmiques régulant l'expression des gènes) et la régulation par quorum sensing.

Le système de communication bactérienne appelé quorum sensing consiste en un mode de communication de nature chimique dépendant de la densité bactérienne. Chez PA, le quorum sensing amplifie et coordonne l'expression des gènes de virulence par activation de leur transcription et de l'activité cytotoxique [19,23].

Il peut être considéré comme un mécanisme de régulation clé dans l'adaptation écologique et la pathogénicité de PA. Une défaillance d'expression des gènes liés au quorum sensing a un rôle crucial quant à la non possibilité de la bactérie à former une structure de type biofilm.

Enfin, la présence chez PA d'un système de sécrétion de type III fonctionnel (système de contact entre les cellules permettant la sécrétion et la translocation dans la cellule cible de plusieurs protéines cytotoxiques) est associée à une évolution clinique défavorable en cas de pneumopathies chez les patients de réanimation intubés ventilés [24-27].

1-7 Sensibilité aux antibiotiques :

1-7-1 Spectre naturel de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*:

a- Sensibilité naturelle:

- Sensibilité aux β -lactamines: PA est sensible aux uréidopénicillines (PIP), carboxypénicillines (TIC), et à certaines C3G : Céftazidime, Céfépime, Cefpirome, Cefsulodine. Par ailleurs, il est naturellement sensible à l'Aztréonam et aux carbapénèmes (Imipénème, et Méropénème).
- Sensibilité aux fluoroquinolones de troisième génération: Les fluoroquinolones sont naturellement actives sur PA, mais avec des différences importantes entre les différentes molécules. La Ciprofloxacine a une activité intrinsèque nettement supérieure à celle de l'Ofloxacine et de la Péfloxacine.
- Sensibilité aux aminosides : PA est naturellement sensible à l'Amikacine, la Tobramycine, la Nétilmycine, l'Isépamicine, la Gentamicine. Les CMI de la Gentamicine sont plus élevées, et certains bactériologistes rendent de manière systémique une sensibilité intermédiaire à la Gentamicine.
- Autres : PA est naturellement sensible à la Colistine, et à la Fosfomycine.

[28]

b- Résistance naturelle :

PA possède une membrane externe faiblement perméable, ce qui lui confère une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques (Tableau 5), dont la plupart des β -lactamines hydrophiles. Mais cette résistance naturelle résulte le plus souvent de l'intervention d'autres mécanismes, comme la production d'une céphalosporinase chromosomique et l'existence d'un système d'efflux (MexAB-OprM).

Tableau 5 : Antibiotiques naturellement inactifs sur *Pseudomonas aeruginosa*

- Pénicillines G, A, M
- C1G, C2G, et certaines C3G (Céfotaxime, Ceftriaxone), céphalosporines orales à large spectre
- Cyclines
- Macrolides
- Kanamycine
- Quinolones anciennes
- Rifampicine
- Chloramphénicol
- Triméthoprim-Sulfaméthoxazole
- Glycopeptides
- Acide fucidique

- Résistance aux β -lactamines : Elle est liée à plusieurs mécanismes :
 - Production d'une céphalosporinase chromosomique inducible AmpC, responsable de la résistance à l'Amoxicilline, et aux C1G, C2G, Cotrimoxazole.
 - Faible perméabilité membranaire aux β -lactamines, due à la taille insuffisante des porines.
 - Existence d'un phénomène d'efflux actif, via la production constitutive de MexAB-OprM et la production inducible de MexXY-OprM.
- Résistance aux aminosides : PA est naturellement résistant à la Kanamycine via la production d'une phospho-transférase.

- Résistance aux autres antibiotiques : PA est naturellement résistant: aux macrolides, aux tétracyclines, à la Rifampicine, au Chloramphénicol, aux sulfamides, aux Glycopeptides. [29]

1-7-2 Mécanismes des résistances acquises de *Pseudomonas aeruginosa* :

a- Résistance acquise aux β -lactamines :

- Résistance enzymatique :
 - Acquisition de pénicillinases plasmidiques : PSE, OXA, TEM Celles-ci confèrent une résistance à la Ticarcilline et la Pipéracilline et certaines céphalosporines, mais la sensibilité à la Céfotazidime, l'Aztréonam, et l'Imipénème est conservée.
 - Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC par mutation d'un gène de régulation: « céphalosporinase dérégulée ». Celle-ci confère une résistance aux pénicillines et céphalosporines, mais la sensibilité est conservée à l'Imipénème.
 - Acquisition d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE) :
 - Ø Ce sont des enzymes plasmidiques conférant une résistance aux pénicillines et aux C3G, restaurée théoriquement par les inhibiteurs de β -lactamases, avec une sensibilité conservée à l'Imipénème. Elles sont très rarement rapportées chez PA (contrairement à *Klebsiella* et *Enterobacter*).
 - Ø -Imipénémase: Il s'agit d'une métallo- β -lactamase conférant une résistance aux carboxypénicillines, aux céphalosporines et à l'Aztréonam, ainsi qu'un bas niveau de résistance à l'Imipénème. La sensibilité à la Pipéracilline et à l'Aztréonam est conservée. En cas d'association de ce mécanisme à un mécanisme d'imperméabilité, on obtient un haut niveau de résistance à l'Imipénème.

- Résistance non enzymatique :
 - Acquisition par mutations de systèmes d'efflux actif : Les mutations aboutissent à la surproduction des pompes transmembranaires permettant d'expulser l'antibiotique hors de la bactérie, en utilisant l'énergie du gradient électrochimique de la membrane cytoplasmique. Le niveau de résistance est moindre que chez les souches productrices de β -lactamase. Certaines souches ne sont résistantes qu'à la Ticarcilline, cette résistance n'étant pas restaurée par les inhibiteurs de β -lactamase. La plupart des souches restent sensibles à la Pipéracilline et à la Céfotazidime.
 - Mutation de la porine OPRD (mutants OprD) : En association avec une hydrolyse partielle par la céphalosporinase chromosomique, ce mécanisme induit une résistance sélective à l'Imipénème. La sensibilité au Méropénème est conservée. [28, 29]

b- Résistance acquise aux aminosides :

La résistance aux aminosides concerne par ordre de fréquence décroissante : la Gentamicine, la Tobramycine, la Netilmicine, et l'Amikacine. La corésistance avec les β -lactamines et les fluoroquinolones est fréquente, surtout pour le sérotype O :

Il existe 2 mécanismes différents de résistance aux aminosides :

- Résistance enzymatique : Acquisition d'enzymes plasmidiques inactivatrices des aminosides. Ce sont les aminoacétyl-transférases, nucléotidyl-transférases, phospho-transférases.
- Imperméabilité : Diminution des mécanismes de transport actif de l'antibiotique dans la bactérie, responsable d'une résistance de bas niveau à tous les aminosides. [28, 29]

c- Résistance acquise aux fluoroquinolones :

Elle peut survenir selon 3 mécanismes :

- Modification de l'affinité de la cible : Des mutations des sous-unités A et B de l'ADNgyrase ou de la sous-unité par C de la topo-isomérase IV, sont responsables d'une augmentation des CMI, d'intensité variable selon les mutants.
- Trouble de la perméabilité : Par modification des porines ou du lipopolysaccharide.
- Efflux actif : Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une résistance croisée de bas niveau aux fluoroquinolones avec la résistance aux β -lactamines par efflux. Ainsi de faibles concentrations de fluoroquinolones peuvent sélectionner des mutants résistants aux 2 familles d'antibiotiques. Plusieurs mécanismes coexistent la plupart du temps (notamment l'association de la mutation de gyrA et d'un efflux), pouvant être responsables d'une résistance de haut niveau aux fluoroquinolones. [28, 29]

d-Résistance acquise à la Fosfomycine :

Elle est fréquente : 70 à 80% des souches.

Les souches O :12 sont paradoxalement fréquemment sensibles à la Fosfomycine, contrastant avec leur multi-résistance aux autres antibiotiques. [28, 29]

1-7-3 Cas particulier : *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (MDR) :

La définition d'une souche multi-résistante est variable dans la littérature : Résistance à plus de 2 classes d'antibiotiques anti-pyocyanique [30], ou résistance à tous les antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa* parmi : Pipéracilline,

Ticarcilline, Céftazidime, Céfépime, Aztréonam, carbapénèmes, Ciprofloxacine, et aminosides [31].

Dans ce dernier cas, la notion de « panrésistance » est préférée par certains auteurs [30]. Des souches MDR ont été décrites initialement chez les patients atteints de mucoviscidose, puis par la suite dans des épidémies isolées en service de réanimation ou d'oncologie [30]. Ce sont le plus souvent des souches nosocomiales, mais certaines souches communautaires sont exceptionnellement décrites [31]. L'isolement d'un PA MDR est souvent précédé de l'isolement quelques semaines ou mois auparavant d'une souche sensible aux antibiotiques [32].

1-8 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 [33]. Les ammoniums quaternaires sont connus pour pénétrer difficilement à l'intérieur du bacille [34].

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 [35].

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 présentent 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 [3, 36-38].

2- Epidémiologie du *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation :

2-1- Incidence:

Le PA est une bactérie fréquemment identifiée dans les réanimations et unités de soins intensifs avec des disparités intra-hospitalières et inter-hospitalières [38, 39]. 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) [40-43].

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 PA (chiffre ultérieurement confirmé par une enquête d'incidence) [44, 45], mais également le premier pathogène nosocomial en réanimation au Brésil (toutes infections confondues) [46, 47], dans la principale réanimation médico-chirurgicale du Koweït [48] et dans l'hôpital national de Nairobi au Kenya [49].

Pseudomonas aeruginosa est le deuxième micro-organisme identifié en réanimation en Iran (après *A. baumannii*) [50], à Chypre (après *S aureus*) [51], au Pakistan (après *E. coli*) [52] et en Grèce (après *A baumannii*) [53].

Il est le troisième micro-organisme responsable d'infections associées aux soins dans la plupart des réanimations d'Europe [54], au Canada et aux Etats-Unis (après *S aureus* et *E coli*) [55], en Thaïlande [56], dans l'hôpital de Riyad en Arabie saoudite (après *A. baumannii* et *K. pneumoniae*) [57], et dans 3 réanimations de Malaisie (après *A. baumannii* et *K. pneumoniae*) [58].

En France, *Pseudomonas aeruginosa* était le deuxième germe identifié en réanimation lors de l'enquête de prévalence [59] de 2006 et était le premier micro-organisme responsable d'infection nosocomiale identifié dans le réseau de surveillance nationale REA-RAISIN en 2009 (il était ainsi identifié dans 16% des infections nosocomiales, tous types d'infection confondus) [60].

Dans notre service, PA est le 5^{ème} germe responsable d'infections nosocomiales (7,7%) après *Acinetobacter baumannii* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (22%), *Staphylococcus aureus* (18%) et *Escherichia coli* (12%).

2-2- Origine des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation :

a- Réservoir environnemental hospitalier :

En milieu hospitalier, PA est une bactérie classiquement considérée comme d'origine environnementale car ubiquitaire du sol et des milieux aquatiques. Il s'agit d'une bactérie dont les exigences nutritives modestes lui permettent de survivre et de se multiplier sur des surfaces humides ou dans des réservoirs hydriques [61]. Plusieurs investigations d'épidémies ont conclu à une identité entre les souches isolées chez les patients et celles isolées d'un point d'eau, de l'environnement ou d'un dispositif médical, retenu alors comme étant la source ou le réservoir de l'épidémie [62-66].

L'amélioration des pratiques de soins, en particulier la gestion des dispositifs médicaux, a permis une raréfaction de ces épisodes épidémiques [67]. Actuellement, dans les unités de réanimation, PA évolue le plus souvent par petites bouffées épidémiques sur un fond endémique [68].

En situation endémique, PA colonise ainsi préférentiellement l'environnement hydrique des unités de soins. Selon les études, de 11% à 68% des points d'eau de réanimation peuvent être contaminés ; le pourcentage de points d'eau colonisés

pouvant être plus élevé si les points d'eau sont équipés de robinets électroniques [69-74].

L'origine de la contamination des points d'eau hospitaliers est variable. Pour certains la présence de PA témoigne d'un relargage à partir du biofilm installé dans les canalisations d'alimentation ou la robinetterie [75].

L'environnement hydrique constitue le réservoir de la bactérie qui est alors transmise soit directement par manuportage après un lavage des mains ou par utilisation inadaptée de l'eau du réseau pour les soins (boissons ou soins de bouche, par exemple), soit indirectement par l'intermédiaire d'un matériel entré en contact avec l'eau du réseau (lors de son entretien, par exemple) [62, 76]. Pour d'autres, à l'inverse, les patients colonisés ou infectés représentent le principal réservoir hospitalier et la présence de PA au niveau d'un point d'eau n'est que le reflet d'une contamination rétrograde de la robinetterie liée à son utilisation (lavage des mains ou de dispositifs médicaux souillés par PA) [72, 73, 77, 77]. La constatation d'une plus grande fréquence de contamination par PA des points d'eau situés dans les chambres à proximité des patients par rapport à ceux situés dans les lieux communs apporte des arguments en ce sens [71, 73, 75]. Parfois les deux mécanismes sont évoqués, la souche clinique contaminant initialement le robinet de façon rétrograde et se transmettant horizontalement dans le réseau d'eau au sein de l'unité [64].

b- Mécanisme de la colonisation des patients

PA peut exister en quantité modérée au niveau des muqueuses pharyngées et intestinales chez l'homme sain, chez qui l'incidence de la colonisation dans le tube digestif a été estimée à 2%, la colonisation constitue la première étape vers l'infection [78]. PA a été trouvé chez 4 à 17% des patients hospitalisés [79, 80, 81, 82, 83]. En réanimation, l'apport d'un programme de dépistage par rapport aux

seuls prélèvements réalisés à visée diagnostique est apprécié de façon variable selon les études ; certains auteurs estimant qu'en l'absence de dépistage, seuls la moitié des patients porteurs de PA seraient identifiés [79, 68, 84, 85].

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur les sites à prélever pour optimiser ce dépistage ni pour recommander la recherche de PA de façon systématique dans le cadre de programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques dans les services de réanimation.

Le patient peut être admis en réanimation déjà porteur de la bactérie qui pourra ensuite, au cours du séjour hospitalier, être sélectionnée par une antibiothérapie et trouver l'opportunité de se multiplier de façon suffisante pour être à l'origine d'une complication infectieuse dite endogène [86, 87].

Le pourcentage de patients porteurs colonisés ou infectés dès leur admission en réanimation varie selon les études de 5% à 23% [74, 81, 84, 86, 88]. Mais le patient peut aussi acquérir la bactérie au cours des soins à partir d'un autre patient ou à partir de l'environnement hydrique, bactérie qui pourra ensuite être sélectionnée par une antibiothérapie et se multiplier de façon suffisante pour être à l'origine d'une complication infectieuse alors dit

« Secondairement endogène » mais évitable par des règles d'hygiène et par un usage approprié des antibiotiques [87].

La part respective du caractère endogène ou exogène des souches isolées chez les patients de réanimation est discutée car les données de la littérature concernant l'origine de PA responsable de colonisation ou d'infection chez ces patients sont parfois contradictoires.

c- Origine des souches identifiées chez les patients :

Dans la littérature, les premiers travaux menés en réanimation ont conclu à une origine endogène prépondérante de PA [88-93]. Cependant, le développement

des techniques de typage moléculaire, et plus particulièrement de l'électrophorèse en champ pulsé (ECP), a permis une meilleure caractérisation de l'épidémiologie locale en réanimation [91, 94, 95].

Ainsi, divers travaux ont pu confirmer l'existence d'une transmission croisée de PA en identifiant un même génotype chez plusieurs patients hospitalisés dans une même unité de lieu. Dans une étude, dont l'objectif était d'analyser les facteurs de risque et l'évolution clinique des infections à PA identifiés dans un hôpital de 1200 lits, un tiers des souches analysées en ECP présentaient un même pulsotype et étaient issues d'un service de réanimation.

Des résultats allant dans le même sens ont été observés dans une étude visant à analyser les facteurs de risque du portage de PA et dans laquelle 64% des souches multi-résistantes aux antibiotiques étaient considérées comme acquises par transmission croisée. [84]

De la même façon, en étudiant l'effet de l'exposition aux carbapénèmes sur le risque de portage digestif de PA résistant à cet antibiotique chez des patients hospitalisés en réanimation, Pena et al. ont mis en évidence la présence d'un même pulsotype chez 30% des patients colonisés et une prévalence plus élevée de la résistance aux carbapénèmes parmi les souches acquises de façon exogène suggérant l'existence d'une part non négligeable de transmissions croisées [86].

De véritables transmissions manu-portées de patient à patient ont été décrites et PA a été identifié sur les mains des personnels soignants en activité [78, 89, 96, 97]. Par ailleurs, la diminution significative de l'incidence (de 59 à 26,6 patients pour 1000 admissions entre 1998 et 2000) des colonisations ou des infections à PA constatée dans une unité de réanimation après implantation de plusieurs mesures associant maîtrise de la contamination du réseau de distribution de l'eau, utilisation d'eau embouteillée pour la boisson des patients, renforcement des précautions

« Standard » et désinfection des mains avec un produit hydro alcoolique, suggère qu'une proportion importante de ces infections pourrait être évitée par des mesures d'hygiène [98].

Enfin, l'utilisation de modèles mathématiques a permis d'estimer de façon variable la proportion de PA acquise par transmission croisée en réanimation à 13% ou 45% [99, 100].

d- Rôle de l'environnement hydrique :

L'évaluation de la part des infections nosocomiales d'acquisition exogène, en particulier à partir des points d'eau des unités de soins, nécessite un lourd travail de recueil de données épidémiologiques et d'analyse génotypique des souches.

Trois études récentes, associant une étude de la chronologie de colonisation chez le patient et de celle des points d'eau ainsi qu'une analyse des souches en ECP, ont permis d'évoquer une acquisition par transmission croisée pour environ 50% des souches [78, 88, 101].

Cependant, les conclusions de ce type d'étude peuvent varier selon le service étudié mais aussi selon la technique employée pour le prélèvement du point d'eau et pour l'analyse microbiologique [80, 102].

Une large étude espagnole portant sur 1600 souches colligées sur une période de trois ans et analysant plusieurs colonies provenant d'un même prélèvement a permis de conclure que 83 % des souches isolées chez les patients avaient une origine exogène [103].

En fait, parmi les souches identifiées chez patients ayant développé une pneumonie associée à la ventilation mécanique, aucune parenté avec les souches environnementales n'était notée, suggérant que les souches environnementales ne seraient pas responsables d'infections. Ainsi, la pathogénicité des souches environnementales a parfois été discutée [104, 105, 106].

2-3- Facteurs de risques d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation :

a- Age :

L'âge moyen de nos patients est de 47,4 ans. Il est supérieur à celui rapporté dans 2 études marocaines : 39 ans dans l'étude de Sbai et al. [107], 45,5 ans dans l'étude d'Arsalane [108], mais inférieur à celui retrouvé dans une étude française : 60,9 ans [109].

L'âge élevé est un facteur de risque reconnu d'infection à PA [110].

Tableau 6 : Tableau comparatif des moyennes d'âge chez les patients infectés dans différentes études

Etude	Sbai I. et al.	Arsalane H. et al.	Vincent JL et al.	Notre étude
Age moyen	39	45 ,5	60 ,9	47,7

b- Sexe :

La population masculine semble être la plus atteinte par les infections nosocomiales à PA comme le montre l'étude réalisée à Marrakech en 2009 [28] et comme vient le confirmer notre étude avec une prédominance masculine à 76.7% ($p < 0,05$).

c- Autres facteurs de risque :

Des facteurs de risque spécifiques de survenue d'une infection à PA ont été décrits.

Pour les pneumopathies, il s'agissait de l'âge, l'immunodépression, un antécédent de chirurgie, un antécédent d'antibiothérapie, la présence d'une sonde

gastrique, la durée de ventilation mécanique, un antécédent de trachéo-bronchite pendant le séjour [3, 111] une broncho-pneumopathie obstructive [112,113] et l'intubation chez un patient colonisé en orotrachéal au préalable [114, 115].

Pour les infections urinaires, il s'agissait d'une vessie neurologique, un antécédent de chirurgie de la prostate et la prise au long court de corticoïdes ou d'antibiotiques [116-118].

Pour les bactériémies, il s'agissait de la présence d'un dispositif vasculaire central [119,120], un antécédent de transplantation et un antécédent d'hospitalisation en réanimation [121].

Ces facteurs de risque ont été identifiés à partir d'études mono-centriques et rejoignent les facteurs de risque classiquement décrits pour expliquer la survenue d'infections nosocomiales et ne sont donc en cela que peu discriminants, et apparaissent difficilement modifiables.

Si les infections font l'objet dans plusieurs pays d'une surveillance et sont faciles à identifier, la colonisation et le portage de PA par le patient, sans répercussion clinique, ne peut être objectivée que par un prélèvement de dépistage.

La colonisation à PA est un facteur de risque de survenue d'une infection nosocomiale à ce micro-organisme [122-124] et certains auteurs considèrent qu'évaluer la colonisation à PA pourrait être utile pour appréhender le risque lié à ce pathogène dans un service de réanimation [125, 126].

Les sites de dépistages utilisés dans la littérature sont multiples (rectal, nasal, oro-pharyngé, gorge, aspiration trachéo-bronchique ou liquide gastrique). La colonisation du tractus respiratoire supérieur a été considérée comme étant un important réservoir de PA [127].

III- Principaux sites infectés :

Peu virulent pour l'individu normal, PA peut être responsable d'infections pulmonaires, urinaires, ostéo-articulaires, oculaires, ORL, méningées, cutanées, mais aussi de bactériémies, entérites et endocardites. En réanimation, il est principalement responsable d'infections associées aux soins telles que les pneumopathies, les infections urinaires et les sepsis. [128-131]

Premier micro-organisme responsable de pneumopathie en réanimation en France et en Italie, deuxième ou troisième micro-organisme en Allemagne, PA fait également partie des 3 premiers micro-organismes responsables d'infection urinaire dans les réanimations Européennes. [132, 133]

Dans les pays occidentaux les patients de réanimation pédiatrique sont différents des patients de réanimation adulte et les infections à PA en pédiatrie sont essentiellement des infections pulmonaires. 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 [134].

1- Pneumopathies nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* :

a- Incidence :

Avec un taux de 64,7%, les infections pulmonaires (46,9%) et les infections bronchiques basses (17,8%) se situent à la première place des infections acquises en unité de soins intensifs [28]. PA est impliqué dans 16 à 34,6% des infections broncho-pulmonaires [135,136], et est responsable d'environ 70% de décès [137].

Dans l'étude de X. Bertrand et al. les Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM) à PA représentaient 29,7% de l'ensemble des sites d'infection [28]. PA est le second pathogène impliqué dans les PAVM tardives [138,139].

Dans une étude française, sur un collectif de 3730 patients inclus, 1151(30,1%) ont présenté 1569 épisodes de PAVM dont 469 PAVM à PA (366 patients, 29,9% des PAVM totales) [140]. Dans une autre étude française récente, sur 53 PAVM causées par une bactérie difficile à traiter, 31(58,5%) étaient dues à PA [141].

Une autre étude prospective observationnelle a été effectuée dans 20 services de réanimation aux Etats-Unis afin de déterminer les caractéristiques des patients ayant une PAVM [138]. Trois cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été étudiés et PA était le deuxième germe par ordre de fréquence (14%) après *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (15%). La mortalité associée à la PAVM à PA était élevée (29%). Ce qui confirme l'importance du PA dans l'épidémiologie des PAVM [142-144].

L'incidence de colonisation par PA peut atteindre 60 à 70% des patients au cours d'un séjour en unité de soins intensifs et la trachée représente le premier site colonisé [145]. Une fois installée, la colonisation persiste de façon très prolongée [138]. La constatation d'une colonisation acquise chez un patient séjournant dans une unité de soins intensifs n'est pas anodine. Selon les études, de 16 à 38 % des patients colonisés développeront ultérieurement une pneumopathie nosocomiale [146,147].

b- Facteurs de risque :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive, une durée de ventilation mécanique supérieure à 8 jours, une antibiothérapie à large spectre préalable et la présence d'une sinusite maxillaire sont des facteurs de risques spécifiquement associés à la BP à PA [148,149].

Dans l'étude de G. Colin [140], la survenue d'une PAVM était plus fréquente chez les patients ayant un antécédent d'hospitalisation en réanimation ($p < 0,01$). En

effet, 21,4% des patients ayant développé une PAVM à PA ont un antécédent de séjour en milieu de réanimation, contre seulement 15,2% chez les patients qui ont développé une PAVM à d'autres germes. Selon la même étude, en analyse multivariée, les variables spécifiquement et significativement associées aux PAVM à PA parmi l'ensemble des patients étaient le nombre de jour de ventilation mécanique au moment du diagnostic, la présence d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA), d'un syndrome de défaillance multiviscérale, la réalisation d'une trachéotomie, la prise en charge postopératoire, le recours à une alimentation parentérale, et la présence d'un cathéter central pendant plus de 48 heures. [28]

c- Pronostic :

La survenue d'une pneumopathie nosocomiale prolonge la durée de ventilation mécanique et la durée du séjour en réanimation [150]. La mortalité des patients atteints de pneumopathies nosocomiales est très variable d'une étude à l'autre, variant de 13 à plus de 55% des patients [151]. Cette disparité est en grande partie liée au type de patients étudiés, mais aussi à la disparité des critères de diagnostic. La relation entre le développement de la pneumopathie et la mortalité reste un sujet débattu. Néanmoins, il semblerait qu'une surmortalité soit observée en cas de pneumopathie à PA [152]. Dans l'étude de G. Colin, la mortalité en réanimation était significativement augmentée par la survenue d'une PAVM, d'autant plus que celle-ci est due à PA [140]. Deux autres études ont montré qu'au cours des broncho-pneumopathies à PA, la mortalité était comprise entre 42,3 et 69%, alors que la mortalité prévisible calculée à partir du score Apache II était évaluée entre 28,1 et 42,6% [153,154].

2- Bactériémies nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*:

a- Facteurs de risque :

On note dans toutes les études sur les bactériémies à PA une forte proportion de patients porteurs de maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque, BPCO), et notamment les pathologies cancéreuses [155-160].

Les tumeurs malignes constituent en tant que facteur d'immunodépression, un facteur de risque connu d'infection à PA. Dans une revue de Maschmeyer et al l'incidence des infections à PA chez les patients cancéreux est de 1 à 2,5% des patients cancéreux fébriles, et 5 à 12% des patients cancéreux ayant une infection microbiologiquement documentée [161].

Les facteurs de risque de bactériémies à PA chez les patients cancéreux seraient: la présence d'un cathéter central ou d'une ventilation mécanique, et un traitement antibiotique à large spectre préalable [162]. Une plus grande fréquence d'infection à PA chez les patients porteurs d'hémopathies par rapport aux patients atteints de cancer solide est retrouvée dans certaines études (16% versus 13% des patients) [28] mais pas dans d'autres [163], et parmi les premiers, on trouve surtout des leucémies et moins des lymphomes [28,155].

Aucun des patients de notre étude n'est porteur d'une pathologie tumorale.

La neutropénie ne serait pas un facteur de risque indépendant de bactériémie à PA chez les patients cancéreux [155,161]. La mortalité de ces infections chez les patients cancéreux est élevée : 38% pour Krcmery et al [184], 20% pour Chatzinikolaou et al. [28].

L'âge est mis en évidence comme un facteur de mauvais pronostic par Chen et al. (Âge > 60 ans) [159] et par Sifuentes et al. (Âge > 40 ans) [156].

Dans notre étude, l'âge moyen des patients porteurs d'une bactériémie à PA est de 74,5 ans.

b- Facteurs pronostiques :

D'autres données peuvent être déduites d'études s'intéressant à l'influence de l'âge sur le pronostic des bactériémies tous germes confondus. Dans l'étude de Gavazzi et al. regroupant 1740 patients de plus de 65 ans (âge moyen 78 ans) atteints de bactériémies tous germes confondus, dont 67% étaient issus de services médicaux, les patients étaient séparés en 3 groupes d'âges : les « jeunes âgés » (65 à 75 ans), les « âgés » (76 à 85 ans) et les « très âgés » (plus de 85 ans).

Les bactériémies à bacilles à Gram négatifs ne représentaient que 50% des cas, et les bactériémies à PA que 2,7% des cas. Il n'y avait pas de différence de mortalité dans l'analyse globale entre les 3 groupes d'âge [164].

Dans les séries spécifiques de bactériémies à PA, la mortalité varie considérablement selon les études de 18% [155] à 46% [156]. Dans une série de patients porteurs d'une bactériémie à PA séropositifs pour le VIH, elle est de 33% [28].

La nature même du germe « PA » serait pour certains auteurs un facteur pronostique péjoratif. Dans l'étude de Miller et al, étudiant 385 épisodes de bactériémies nosocomiales dont 37 bactériémies à PA, avec une mortalité globale de 42%, l'isolement de PA est un facteur indépendant de mortalité. Les facteurs de mortalité accrue retrouvés dans la littérature sont les suivants: une antibiothérapie définitive inappropriée, une présentation initiale en choc septique, une bactériémie secondaire à une pneumonie à PA, des comorbidités sévère [165]. De manière surprenante, la neutropénie demeure un sujet de controverse quant à son influence sur le pronostic final du patient; effectivement certains auteurs l'associent à une

mortalité accrue, d'autres ne trouvent pas d'association significative avec l'évolution clinique [155, 166]

3- Infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa*:

a- Incidence :

L'infection nosocomiale à PA était localisée au niveau urinaire chez 10% des patients de notre étude. Notre taux est inférieur à celui retrouvé dans l'étude de X. Bertrand et al, où parmi les 232 épisodes de colonisations-infections à PA 57 soit 24,6 % correspondaient à une infection urinaire à PA [167].

Cette bactérie est responsable de 14 à 22 % des IUN en réanimation [168-174].

Dans une étude portant sur 2691 patients admis en réanimation dont 2470 nécessitaient la mise en place d'une sonde vésicale, 130 infections urinaires ont été diagnostiquées, et PA était le deuxième micro-organisme en cause (18%) après *Escherichia coli* (41,4%) [175].

Ces données sont proches de celles rapportées par les Centers For Disease Control, qui en 1992 notaient une fréquence de 12,5% sur 13165 échantillons d'urine [176], et celles de l'étude EPIC qui la même année rapportait que PA venait en troisième position avec 18,7% juste derrière *Escherichia coli* (22,0%) et les levures (21,2%) [28].

b- Mécanisme et facteurs de risque :

Le mécanisme n'a rien de spécifique. Il fait intervenir la durée de cathétérisme vésical, le rôle du cathéter vésical et du ballonnet qui altère la muqueuse vésicale. La vessie représente un réservoir de germes facilement transmissibles d'un patient à l'autre, la colonisation vésicale se faisant par le méat urétral. Un facteur important

est la déconnexion de la sonde avec le système de drainage qui augmente le risque de 2,7 fois [177].

Les méthodes de diagnostic des IUN à PA ne sont pas différentes de celles utilisées pour les autres types d'infections urinaires nosocomiales et le seuil de bactériurie retenu est 10^5 UFC · mL⁻¹ associées à une leucocyturie [177]. L'IU peut être asymptomatique, évoquant une simple colonisation ou au contraire s'accompagner de fièvre, de dysurie ou de douleurs lombaires [177].

Des infections urinaires nosocomiales à PA ont été décrites lors de dysfonctionnement dans la conduite de soins à des patients porteurs de sonde vésicale [178-180].

La prévalence de ces infections est majorée par un déficit dans le respect des règles d'hygiène, l'encombrement des services et le défaut d'isolement des malades infectés. Ainsi, les mesures de prévention sont essentielles [178].

Il faut limiter les sondages aux cas nécessaires, s'entourer des conditions rigoureuses d'asepsie au moment du sondage, limiter la durée des poses de sonde à demeure et veiller à l'éducation du personnel de soins en matière d'hygiène hospitalière [181].

4 - Infection du Site Opératoire à *Pseudomonas aeruginosa*:

L'infection du site opératoire survient chez 3% des patients opérés (10% des Infections nosocomiales).

Le PA est impliqué dans 8 à 10% des infections du site opératoire [182]. Selon une étude marocaine, menée entre le 1er avril et le 30 septembre 2002, à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, PA est responsable de 19% des ISO [183].

Plusieurs séries d'ISO à PA en orthopédie/traumatologie sont décrites dans la littérature : O'Donoghue et al. a décrit dix cas dont la survenue a été reliée à l'utilisation de matelas dont la housse trouée avait permis une colonisation de la mousse par différentes bactéries, dont le bacille pyocyanique [184].

Douze cas d'ISO à PA, ont été provoqués par l'utilisation de plâtre contaminé en raison d'une gestion inadaptée des récipients de préparation [185,186]. En chirurgie cardio-thoracique, une épidémie d'ISO à PA, a été causée par une infirmière de bloc opératoire porteuse d'une onychomycose au niveau d'une main et dont l'ongle était colonisé de façon chronique par cette bactérie [187].

5- Infection sur cathéter veineux central à *Pseudomonas aeruginosa* :

6,67 % des patients de notre étude ont présenté une infection sur cathéter veineux central à PA.

Dans l'étude de X. Bertrand et al, sur 232 épisodes de colonisations-infections à PA, 32 soit 13,8 % correspondait à des infections sur cathéters [167].

A partir des données du NNIS [188] et du CCLIN Paris Nord [189], PA est retrouvé en réanimation dans 10 à 20 % des infections sur cathéters veineux centraux. Une étude prospective effectuée dans huit hôpitaux français a montré que PA était associé dans 3 à 6% des infections sur cathéters. Dans cette même étude, la culture de l'extrémité des cathéters centraux était positive avec PA dans 10,6%, et celle des cathéters périphériques dans 7% des cas [190]. Le taux de complications sévères (choc, sepsis sévère ou thrombophlébite septique) est près de 50 % dans les bactériémies dues aux infections sur cathéter veineux central à PA. En raison du très grand nombre d'échecs du traitement conservateur et du haut risque de complications, la plupart des auteurs recommande l'ablation du cathéter en cas

d'infections sur cathéter veineux central à PA et des durées traitement antibiotique à peu près de 14 jours [191-193].

6- Infections inhabituelles à *Pseudomonas aeruginosa*:

Les tableaux cliniques des infections humaines par les micro-organismes du genre *Pseudomonas* sont très divers. Bien que la pneumonie nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* survenant chez le sujet ventilé en soit l'expression la mieux connue — et l'une des plus redoutées — pour les réanimateurs, il en est d'autres moins habituelles qui méritent d'être individualisées en raison de leur symptomatologie particulière ou des difficultés thérapeutiques spécifiques qu'elles posent. L'infection peut être inhabituelle par sa localisation (notamment os, système nerveux central, endocard, œil), par son profil de résistance ou par le terrain sur lequel elle se développe, ou encore par l'association diverse de ces particularités, qui peut multiplier les difficultés thérapeutiques.

6-1- Infections neuro-méningées :

Les infections neuro-méningées à PA ne sont pas exceptionnelles. Souvent postopératoires, elles doivent faire rechercher en premier lieu une collection susceptible de faire l'objet d'un drainage chirurgical: abcès, empyème, ostéite du volet osseux, dérivation ventriculaire infectée. La mise en place d'un réservoir ventriculaire peut permettre à la fois le dosage des antibiotiques dans le liquide céphalorachidien (LCR) et leur injection in situ.

Les choix thérapeutiques qui s'offrent sont relativement restreints. Aucun des antibiotiques majeurs vis-à-vis du pyocyanique n'a de diffusion satisfaisante dans le

LCR. Elle est au mieux intermédiaire [194]. Dans de nombreux cas la concentration dans le LCR sera à peine supérieure à la CMI, voire nettement inférieure.

La Céfotazidime s'impose comme le meilleur choix, avec des CMI 90 de 2–4 mg/l, et des concentrations dans le LCR de 2,5 à 30 mg/l. Elle a fait l'objet d'études cinétiques comparant les concentrations dans le sérum et dans le LCR après une injection unique de 3 g [195]. L'index inhibiteur (concentration dans le LCR/CMI 90) vis-à-vis de *P. aeruginosa* est compris entre 0,12 et 2,5 pour la Céfotazidime, 0,25 et 2 pour la Ciprofloxacine. Il est seulement de 0,625 pour l'Imipénème. Devant une infection neuro-méningée à PA, la Céfotazidime à fortes doses (12 g/24 h en perfusion continue) est le meilleur choix en première intention [195,196]. Il est souhaitable que les concentrations dans le LCR atteignent au moins 4 fois la CMI [197].

L'Imipénème est une alternative possible, mais à dose forte (2–3 g/jour), malgré le risque de convulsions. La bétalactamines peut être associée à la Ciprofloxacine à forte dose (400 mg 3 voire 4 fois par jour par voie intraveineuse). La concentration sérique est alors de 10 mg/l mais la concentration dans le LCR reste inférieure à 1 mg/l [197]. L'objectif pharmacocinétique doit être l'obtention d'un rapport aire sous la courbe/CMI supérieur à 128 [198]. En association à la Ciprofloxacine, le recours à la Fosfomycine (12 à 16 g/jour en intraveineux) peut se discuter. Les aminosides ne passent pas la barrière hémato-méningée. Des injections intra ventriculaires d'Amikacine peuvent se discuter si la souche est sensible: 50 mg tous les 2 j, avec mesure du taux résiduel dans le LCR avant une nouvelle injection [198].

6-2- Infections ostéo-articulaires :

Les infections ostéo-articulaires à pyocyanique sont heureusement très rares. Le rôle du chirurgien est essentiel: il faut envisager chaque fois que possible l'évacuation du pus, la mise à plat ou le drainage d'un abcès, le lavage d'une cavité articulaire, l'élimination des séquestres osseux ou des corps étrangers [199].

L'intérêt de l'antibiothérapie par voie locale est controversé. Quelques données publiées semblent plaider pour l'utilisation de ciments ou de polymères aux antibiotiques, mais plutôt en prophylaxie qu'à titre curatif [199,200].

Comme pour les infections neuro-méningées, le problème majeur est celui de la diffusion des antibiotiques dans le site infectieux. Les publications ne sont pas nombreuses [201,202].

Les fluoroquinolones sont celles qui diffusent le mieux (> 30 % des concentrations sériques). La diffusion est moyenne (15–30 %) pour les uréido-pénicillines, les Céphalosporines de troisième génération (C3G) et l'Imipénème ou l'Aztréonam. Elle est faible avec les aminosides.

La mesure de l'index inhibiteur (rapport du taux tissulaire/CMI 90) [202] place comme meilleurs choix la Céfotaxime (index inhibiteur osseux 2 à 7) et la Ciprofloxacine (index de 10).

Ni la Ticarcilline, ni la Pipéracilline, ni l'Imipénème, ni l'Amikacine n'ont un index inhibiteur osseux supérieur à 0,7.

L'évaluation de l'efficacité clinique d'après les données de la littérature est difficile, car les études sont peu nombreuses et les patients hétérogènes [203–204]. En pratique, l'attitude qui se dessine est l'utilisation de la Céfotaxime à dose élevée (2 g 3 fois/j) [205–206] en association à la Ciprofloxacine (par voie intraveineuse ou orale) [204]. Les aminosides actifs sur le PA peuvent aussi avoir une place,

notamment par voie systémique pour encadrer un geste chirurgical ou par voie locale intra-synoviale en cas d'atteinte articulaire [204].

6-3- Endophtalmies :

Les endophtalmies sont une localisation rare mais très évocatrice d'infection à PA. La diffusion intraoculaire des antibiotiques est très médiocre [207], à l'exception possible de l'imipénème, pour lequel on manque de données. Certains auteurs ont proposé d'injecter la céftazidime par voie intraoculaire [208,209].

Il est indispensable que le patient soit pris en charge en milieu ophtalmologique spécialisé, pour permettre la réalisation des gestes complémentaires du traitement médical (lavage oculaire chirurgical, injections sous-conjonctivales, collyres...) [28].

Selon une étude française, la péfloxacinine a une distribution intraoculaire satisfaisante, ce qui peut être extrapolé aux autres fluoroquinolones plus actives sur le pyocyanique [210].

La céftazidime par voie générale a cependant sa place, la concentration dans l'humeur aqueuse pouvant atteindre 10 mg/l après une injection de 2 g en intraveineux [211].

Des injections intra-vitréennes peuvent être associées au traitement systémique : 12 h après l'injection de 200 µg, la concentration de céftazidime atteint 40 mg/l dans le vitré et 12 mg/l dans l'humeur aqueuse [212]. L'amikacine ne diffuse pratiquement pas dans l'humeur aqueuse et ne peut donc pas être efficace par voie générale [213].

6-4- Endocardites :

Les endocardites à pyocyanique posent le problème de bactériémies répétées.

L'éradication des réservoirs de germes dans les végétations est rendue difficile par la rareté des polynucléaires neutrophiles dans ces foyers [214].

Une bi antibiothérapie prolongée est la base du traitement médical. L'association d'une bétalactamines et d'un aminoside offre la possibilité d'une synergie bactéricide [215]. L'étude des CMI de la souche isolée est indispensable et permet de choisir la molécule ayant la meilleure diffusion possible dans les végétations et les valves cardiaques, associée à un profil d'activité "in vitro" favorable.

La place du remplacement valvulaire précoce est discutée mais tend à croître, notamment en cas de résistance bactérienne de haut niveau ou de destruction valvulaire importante.

Les études expérimentales in vivo confirment le bienfondé de l'association de céftazidime et d'amikacine [214–216]. La perfusion continue de Céftazidime est préférable aux injections discontinues [216]. Les dosages d'antibiotiques dans les valves cardiaques effectués chez des patients opérés montrent pour la Céftazidime des concentrations tissulaires satisfaisantes et qui se maintiennent pendant plusieurs heures [217].

Le traitement de l'endocardite à PA repose donc sur l'association de la Céftazidime et d'un aminoside (l'Amikacine ou la Tobramycine) et doit être prolongé plusieurs semaines. Compte tenu de la neutropénie locale qui diminue l'effet post antibiotique, certains auteurs estiment que l'administration de l'Amikacine en 2 injections quotidiennes est préférable dans l'endocardite.

Au total les objectifs pharmacocinétiques sont pour l'aminoside un pic élevé et un taux résiduel faible, pour la Céftazidime le maintien permanent des

concentrations au-dessus de la CMI, ce qui justifie le recours aux perfusions continues [218].

IV- Profil de sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques :

1- Résistance aux Antibiotiques :

Il existe de vraies disparités entre les pays concernant les taux de résistance en Réanimation. [219-221] Un point commun néanmoins est la constatation d'une hausse des résistances aux antibiotiques traditionnellement actifs contre PA, que ce soit en Europe [222-224], aux Etats-Unis ,[225,226] mais également en Arabie Saoudite,[227]Palestine,[228] Israël,[229] ou en Chine.[230,231]

Le réseau de surveillance Canadien des infections en réanimation indique que 12% des PA sont résistants à au moins 3 antibiotiques. [232]

Le réseau REARASIN [60] recense 25% de résistance à la ticarcilline parmi les PA identifiés et une réanimation Française a publié un taux de résistance à la gentamicine de 48% pour les PA isolés chez ses patients.[233]

Les souches de PA responsables d'infections en réanimation seraient plus résistantes que celles identifiées dans d'autres services.[220,234]

Un même patient peut par ailleurs être colonisé par des souches de PA différentes, avec des profils de résistance différents.[235,236]

Certains auteurs pensent que les résistances identifiées pourraient être spécifiques à la réanimation ainsi, dans un hôpital en Espagne, les PA de réanimation étaient plutôt résistants à l'imipénème et à la céftazidime alors que ceux identifiés hors réanimation étaient plutôt résistants à la ciprofloxacine.[237-240]

Fluoroquinolones :

La résistance aux fluoroquinolones augmente,[241] notamment dans les pays en voie de développement où plus de la moitié des PA peuvent être résistants à ces molécules.[242,243] A Taiwan une élévation de 8% de la résistance à la ciprofloxacine sur 5 ans a été constatée dans les réanimations de 10 hôpitaux.[231]

Céftazidime :

La proportion de PA résistants à la céftazidime peut atteindre 50% dans les réanimations Colombiennes [244] 51%, en Turquie,[243,245] 60% à Taiwan,[246] 65% en Inde.[247] Elle était de 18% pour les *P. aeruginosa* identifiés dans REA-RAISIN en 2009, sans élévation depuis 2004.[61]

Imipenème :

La résistance à l'imipenème peut atteindre 19% dans les réanimations Colombiennes,[244] 15% à Taiwan,[246] 20% en Espagne,[248] 22% en Croatie,[249] 30% en Turquie,[243,245] 42% au Brésil [47] et en Inde.[238,247]

Pipéracilline-Tazobactame :

La proportion de PA résistants à l'association pipéracilline-tazocilline peut atteindre 30% dans les réanimations Turques,[243,245] 33% en Colombie[244] et au Brésil.[47]

Le tableau suivant donne à titre comparatif les taux de résistances aux antibiotiques, retrouvés dans des USI de France, de Tunisie, du Maroc, d'Algérie, et du Canada

Tableau 7 : Tableau comparatif des taux de résistances de PA aux antibiotiques

Etudes et Références	Andrew Walkty et al [152]	M. Drissi et al [154]	M. Elouennass et al [153]	Y. Rio et al [152]	H. Ben Abdallah et al [151] Réa_anesthésie	H. Ben Abdallah et al [151] Réa_med	S El ouadnoussi et al	Notre étude
Ticarcline	–	60%	31,2%	38%	52%	50%	43,1%	73,3
Pipéracilline	–	43%	26,3%	25%	50%	48%	74,9%	50%
Céftazidime	–	25%	16,6%	23%	45,5%	41,6%	20,4%	40%
Imipénème	–	37%	10,5%	13%	35,6%	36,8%	9,5%	6,7%
Gentamicine	68%	45%	44,4%	50%	52%	57,8%	65,8%	80%
Amikacine	70,4%	40%	0%	14%	31%	45%	11,3%	3,3%
Ciprofloxacine	29,6%	3%	26%	25%	54,3%	61%	13,6%	63,3%
Lévofloxacine	68%	–	–	–	–	–	45,4%	80%
Colistine	–	–	–	0%	–	–	0%	0%

2- Les facteurs de risques de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques :

Plusieurs facteurs sont associés à la résistance de PA aux antibiotiques.

Certains éléments de risque échappent de toute façon à l'intervention médicale : âge, sexe, maladies associées, gravité de l'état clinique lors de l'admission.

De la même façon, il est bien évident que le risque augmente avec la durée du séjour en soins intensifs, la lourdeur des mesures de réanimation, le nombre de dispositifs invasifs, une intervention récente. Ce sont encore des facteurs sur lesquels la médecine a peu ou pas de prise. Il est clair cependant que,

l'antibiothérapie antérieure est un facteur de risque majeur d'infection par une souche résistante aux antibiotiques [250].

Le risque pourrait différer suivant l'antibiotique administré. Selon une étude, le risque serait plus faible avec la céftazidime qu'avec d'autres antibiotiques, selon la hiérarchie suivante: Céftazidime < Pipéracilline < Ciprofloxacine < Imipénème [251].

Les facteurs de risque de résistance à la pipéracilline ont été étudiés dans 34 cas de PAVM à PA résistant, comparés à 101 cas à souche sensible [250].

L'analyse uni-factorielle fait apparaître comme facteurs de risque le nombre de classes d'antibiotiques reçus au préalable, l'administration d'Imipénème et celle de fluoroquinolones. L'analyse multifactorielle ne fait ressortir que l'administration de fluoroquinolones comme facteur de risque indépendant, avec un risque relatif de 4,6 (intervalle de confiance à 95 %: 1,7–12,7).

Deux études majeures sur l'antibiothérapie antérieure comme facteur de risque de résistance ont été publiées en 2002 par la même équipe, l'une pour l'association Pipéracilline Tazobactam [252] l'autre pour l'Imipénème [253].

Les résultats montrent que l'administration préalable d'un antibiotique augmente le risque de résistance à ce même antibiotique. Elle favorise aussi, par un phénomène de sélection, la sensibilité à d'autres antibiotiques. Pour la vancomycine, plusieurs hypothèses sont avancées : soit il s'agit d'un simple marqueur de gravité, sans relation de cause à effet, soit l'antibiothérapie préalable a induit un déséquilibre entre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Dans la littérature, il existe peu d'étude qui s'intéressent spécifiquement à l'influence de la résistance sur la mortalité. Dans l'étude de Kang et al. Sur 190 épisodes de bactériémies à PA, il existait une tendance à une mortalité plus élevée chez les patients porteurs d'une souche résistante à au moins un antibiotique par

rapport aux patients porteurs de souche sensible à tous les antibiotiques, mais la différence n'était pas significative.

L'analyse de sous-groupe montrait une mortalité plus élevée particulièrement chez les patients porteurs de souches résistantes à l'Imipénème [158]. Dans l'étude de Scheetz et al. étudiant spécifiquement la résistance aux fluoroquinolones, il n'existait aucune différence d'évolution (en terme de mortalité, durée, d'hospitalisation, délai de guérison) entre le groupe de patients infecté par une souche sensible ou par une souche résistante aux fluoroquinolones [252], bien qu'il existe des biais d'interprétation (notamment la présence d'une plus grande proportion de cancéreux dans le groupe de patients infectés par une souche sensible aux fluoroquinolones).

Dans l'étude cas témoin de Aloush et al, en analyse multi-variée la présence d'un PA multi-résistant était significativement associée à la mortalité [28].

La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques permet d'adapter l'antibiothérapie probabiliste, car les infections à PA du fait de leur gravité, mettent souvent en jeu le pronostic vital et vont nécessiter une antibiothérapie rapidement débutée de plus bactéricide [28].

V- Traitements des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* :

L'antibiothérapie probabiliste la plus utilisée dans notre service était l'association ceftriaxone+Métronidazole ; ceci est du en particulier à :

- La fréquence des pneumopathies d'inhalation rencontrée chez les patients de notre service (polytraumatisés, traumatisés crâniens, états de mal épileptique...).
- La précocité de survenue des signes infectieux.

L'antibiothérapie initiale était adaptée uniquement chez 6,7% des patients de notre étude. Ceci souligne que PA n'était pas évoqué en probabiliste dans un grand nombre de cas, et invite à une meilleure connaissance des facteurs de risque d'infection invasive à PA et de l'antibiothérapie adaptée à ce germe.

33,3% des patients de notre série ayant reçu une antibiothérapie définitive adaptée ont été traités en bithérapie, consistant essentiellement en l'association d'une Céfotazidime+Amikacine.

a- Avantages de la bithérapie dans le traitement des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* :

La supériorité de la bithérapie par rapport à une monothérapie est une notion très discutée dans la littérature. Outre la justification de la bithérapie par l'augmentation de la vitesse de bactéricide, la prévention de la sélection de mutants résistants, et la synergie entre 2 familles différentes d'antibiotiques (notamment les β -lactamines et les aminosides, certains auteurs [158,160] conseillent une bithérapie dans les infections à PA pour augmenter les chances que le traitement probabiliste soit efficace d'emblée, certaines études retrouvant que le caractère inadapté de l'antibiothérapie empirique dans les infections à PA est un facteur de mauvais pronostic [158,160].

Les inconvénients potentiels de la bithérapie sont : un coût plus élevé, le cumul des effets secondaires des classes médicamenteuses associées, et le risque d'émergence de germes de plus en plus résistants à plusieurs classes d'antibiotiques [29].

Dans notre étude, la résistance à la céfotazidime était de 40% d'où la mise des patients sous Imipénème.

En 1992, une étude réalisée par Dunn et al . met en évidence un taux d'échec thérapeutique inacceptable parmi les patients traités par monothérapie pour une pneumonie à PA [253].

Dans la méta-analyse de Safdar et al. évaluant les apports des antibiotiques dans le traitement des bactériémies à bacilles à Gram négatifs, 5 études concernent les bactériémies à PA [254]. Celles-ci révèlent une tendance à une réduction de la mortalité avec la bithérapie, particulièrement significative dans l'étude de Hilf et al. [166] Où la réduction relative de la mortalité est de 50% ($p=0,02$). Mais les populations de malades variaient considérablement selon les études, en terme de maladies sous jacentes (1 cohorte de patients cancéreux, 1 cohorte de patients séropositifs pour le VIH, 3 cohorte de patients de services médicaux dont de nombreux immunodéprimés) ou de monothérapie utilisées dans les différentes études (aminosides seuls, ou β -lactamines seules, de différents types).

Notamment 84% des patients de l'étude de Hilf et al. Et 100% des patients de l'étude de Chen et al. traités en monothérapie recevaient un aminoside seul, traitement qui n'est plus préconisé aujourd'hui en raison de sa toxicité rénale et auditive [255]. Enfin le caractère rétrospectif des études incluses dans la méta-analyse laisse place à des facteurs confondants non identifiés.

Plusieurs autres études ne montrent aucun bénéfice d'une association dans le traitement des infections à PA [155, 156, 158, 160, 167].

Plutôt que le caractère unique ou multiple des antibiotiques administrés, on retrouve dans les études une diminution de la gravité par une antibiothérapie définitive adaptée, mais l'absence de lien entre la gravité et une antibiothérapie empirique adaptée. Ceci amène à insister sur la nécessité de la réévaluation du traitement après récupération des résultats de l'antibiogramme des prélèvements cliniques.

Dans certaines études, le caractère approprié de l'antibiothérapie empirique ou définitive diminue la mortalité [155, 156, 158, 160, 256]. Pour Chamot et al., une bithérapie empirique anti-pyocyanique adaptée diminue la mortalité par rapport à une monothérapie empirique adaptée d'une part, et par rapport à un traitement empirique inadapté d'autre part [157]. En revanche, il n'y a pas de différence de survie entre une bithérapie définitive adaptée et une monothérapie définitive adaptée [157,256]. Ceci suggère que la bithérapie pourrait avoir sa place en début de traitement, en augmentant la vitesse de bactéricidie et en diminuant l'inoculum.

b- Facteurs pronostiques liés au traitement :

D'autres facteurs pronostiques liés au traitement retrouvés dans la littérature sont : un délai précoce avant initiation d'une antibiothérapie adaptée [158], et des doses appropriées d'antibiotiques, un sous-dosage étant un facteur de risque majeur d'émergence de germes résistants au traitement [254].

Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement pour déterminer la durée optimale de traitement. Il faut s'en remettre à des recommandations d'experts: 14 à 21 jours pour les uns, 4 à 14 jours pour les autres. Il est en tout cas indispensable de prolonger le traitement au moins 72 heures après l'obtention d'une réponse clinique et biologique franche [257].

Ce délai a été évalué dans une étude qui porte sur 27 patients atteints de PAVM documentée bactériologiquement, dont 7 à PA [258]. Ils ont reçu une antibiothérapie adaptée, d'une durée de $12,7 \pm 1,7$ jours (7 à 14 jours). En se fiant à des critères simples : température ≤ 38 °C, leucocytose $\leq 10.10^9/l$, le délai d'obtention de la réponse a été en moyenne de 6 jours.

La colonisation bactérienne, recherchée par aspiration trachéale, a néanmoins persisté dans de nombreux cas et en particulier dans les 7 cas de PAVM à pyocyanique (7/7). Une autre constatation importante a été faite : une colonisation acquise sous traitement, en particulier par un PA résistant à l'antibiothérapie initiale, a été observée secondairement.

Cette Colonisation secondaire a été constatée essentiellement au cours de la deuxième semaine de traitement et a dans quelques cas été la cause d'une rechute de la pneumopathie. Les auteurs ont suggéré la mise en place d'une étude clinique randomisée pour évaluer les bénéfices d'une durée de traitement de 7 jours au lieu de 14 à 21 jours.

Cette durée pourrait selon eux représenter le meilleur compromis entre l'efficacité thérapeutique et la prévention des souches résistantes [257].

VI- Pronostic de l'infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* :

La mortalité globale dans notre étude était élevée de l'ordre de 53,3%. Dans les études de la littérature, ce taux se situe entre 18% et 46% [140, 141,155 ,156 ,259].

Ce taux élevé de mortalité peut être expliqué par la gravité initiale de nos patients, les caractéristiques de la pathologie d'admission ce qui engendre un long séjour en réanimation et l'installation de plusieurs épisodes d'infections nosocomiales.

La durée d'hospitalisation en réanimation chez les survivants variait dans notre étude entre 9 et 149 jours, avec une durée moyenne de 25,5 jours. Celle ci

était de l'ordre de 26 jours dans l'étude de X. Bertrand et al, contre seulement 8,4 jours chez les patients qui n'ont pas acquis d'infections nosocomiales à PA [167].

Les principaux facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans la littérature sont: la localisation pulmonaire, un âge avancé, et une antibiothérapie définitive inappropriée [28].

Les infections à PA sont des pathologies graves. Elles allongent la durée d'hospitalisation, augmentent considérablement les coûts de prise en charge et ont vraisemblablement une mortalité attribuable assez élevée. Mais il est toujours très difficile, chez les patients de réanimation poly-pathologiques et en état clinique critique, de montrer l'influence propre d'une étiologie bactérienne donnée sur le pronostic.

L'infection à PA a incontestablement une réputation péjorative, mais la construction des études destinées à le prouver est difficile, qu'il s'agisse d'études de cohorte, qui nécessitent de très nombreux patients, ou des études cas-témoins, posant de difficiles problèmes de constitution du groupe témoin. L'une des études les plus anciennes et les mieux documentées est celle de Fagon et al. en 1993 [260]. Il s'agissait d'évaluer, dans 48 cas de PAVM, la mortalité de cette complication et le rôle de l'agent bactérien.

L'*Acinetobacter baumannii* et le PA étaient regroupés dans l'analyse et la surmortalité spécifique qui leur était attribuée était très importante (42%). Dans une autre étude, 26 patients atteints de pneumopathie à PA ont été appariés à 52 témoins. La mortalité attribuable était évaluée à 13,5% [261].

Au total, malgré des discordances dans l'amplitude de la surmortalité, toutes les études s'accordent à faire de PA un facteur péjoratif dans les IN en réanimation.

VII. Hygiène et prévention :

1- Avant l'infection :

La prescription d'une antibiothérapie est l'un des principaux facteurs d'émergence de PA. Cette antibiothérapie, qu'elle soit probabiliste ou documentée, peut ne pas être active sur PA, et contribuer à sa sélection en éliminant les espèces sensibles. Cette antibiothérapie peut être théoriquement adaptée à des souches sensibles de PA, mais les résistances acquises sont très fréquentes dans cette espèce. Ainsi, chez les patients porteurs d'une sonde vésicale, PA est retrouvé dans 5% des infections urinaires si aucun traitement antibiotique n'est associé, en revanche, il est retrouvé dans 13% des prélèvements lorsqu'une antibiothérapie est associée [262].

Il en est de même pour les patients sous ventilation artificielle, chez lesquels PA est retrouvé dans 4,9% des pneumopathies nosocomiales si aucun traitement antibiotique n'a été prescrit préalablement, alors qu'il est retrouvé dans 40,3% des prélèvements par fibroscopie bronchique lorsqu'il existe une antibiothérapie préalable [263]. Toute antibiothérapie doit donc être justifiée et raisonnée afin de limiter ce risque. En pratique, les choses ne sont pas toujours simples, car les impératifs cliniques (choc septique) conduisent souvent à instituer une antibiothérapie à large spectre qui ne peut toujours être adaptée secondairement, par manque de documentation bactériologique [29].

2- Infection identifiée:

Une fois l'infection déclarée, tout doit être fait pour éviter la transmission de PA à un autre patient. L'isolement des patients porteurs de bactéries multi-résistantes est un isolement de type septique, associant un isolement géographique

et un isolement technique. Il s'agit : d'éviter la transmission croisée d'un malade à un autre malade en luttant contre le manu portage et en limitant au maximum la contamination de l'environnement et du matériel ; de limiter les phénomènes d'auto-infection, chez les patients colonisés, lors des actes techniques ou des soins (manipulations des voies veineuses, des aspirations trachéales...).

L'isolement en chambre individuelle, portes fermées en permanence, constitue le standard de l'isolement géographique. L'isolement technique repose sur l'application des mesures faisant barrière à la contamination, dont les protocoles doivent être validés par le comité de lutte contre les infections nosocomiales : lavage des mains systématique (Figure 11) ou utilisation de solutions Hydro-alcooliques (Figure 12) en entrant et en sortant de la chambre; port de gants non stériles à usage unique lors des contacts avec le malade et son environnement; port de tabliers ou de sur-blouses à usage unique lors des soins, afin de limiter la contamination des tenues de travail; port de masque, de lunettes de protection lors des soins et aspirations au niveau des voies aériennes par exemple; utilisation de matériel individualisé pour chaque patients (thermomètre, brassard à tension, stéthoscope...) ; hiérarchisations des soins [264].

Le lavage des mains - Comment ?

**LAVER LES MAINS AU SAVON ET A L'EAU LORSQU'ELLES SONT VISIBLEMENT SOUILLEES
SINON, UTILISER LA FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE POUR L'HYGIENE DES MAINS !**



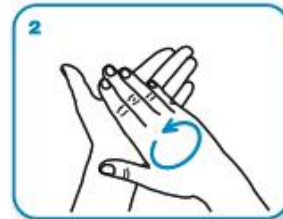
Durée de la procédure : **40-60 secondes**



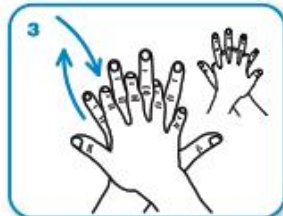
Mouiller les mains abondamment



Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner :



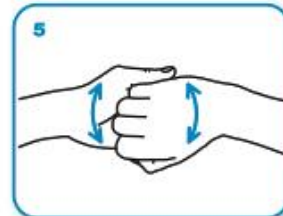
Paume contre paume par mouvement de rotation,



le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume droite, et vice et versa,



les espaces interdigitaux paume contre paume, doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière,



les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral,



le pouce de la main gauche par rotation dans la paume refermée de la main droite, et vice et versa,



la pulpe des doigts de la main droite par rotation contre la paume de la main gauche, et vice et versa.



Rincer les mains à l'eau,



sécher soigneusement les mains avec une serviette à usage unique,



fermer le robinet à l'aide de la serviette.



Les mains sont prêtes pour le soin.

Figure 11 : Technique du lavage simple des mains

La friction hydro-alcoolique

Comment ?

UTILISER LA FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE POUR L'HYGIENE DES MAINS !
 LAVER LES MAINS AU SAVON ET A L'EAU LORSQU'ELLES SONT VISIBLEMENT SOUILLEES



Durée de la procédure : **20-30 secondes.**



WORLD ALLIANCE
for **PATIENT SAFETY**

L'OMS remercie les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), en particulier les collaborateurs du service de Prévention et Contrôle de l'Infection, pour leur participation active au développement de ce matériel.

Octobre 2006, version 1.



Organisation
mondiale de la Santé

Toutes les prévisions ont été prises par l'OMS pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le document est diffusé sans garantie, explicite ou implicite, d'aucune sorte. L'interprétation et l'utilisation des données sont de la responsabilité du lecteur. L'OMS ne saurait en aucun cas être tenue pour responsable des dommages qui pourraient en résulter.

Figure 12: Technique pour la friction hydro-alcoolique

3- Investigation d'une épidémie :

PA est un agent fréquent d'épidémies d'infections nosocomiales. Durant la décennie 1980-1990, il a été responsable de 11% des infections endémiques et de 16% des épidémies d'infections acquises à l'hôpital [265]. Il importe de disposer, au niveau de chaque structure hospitalière, d'un système de surveillance capable de donner précocement l'alerte. A partir de cette détection initiale, l'investigation de cette situation de suspicion d'épidémie doit respecter plusieurs étapes : confirmation du phénomène épidémique, enquêtes épidémiologique et microbiologique à la recherche de la source, prise de mesures correctives, évaluation des résultats de ces mesures correctives. Le rôle du CLIN est primordial pour la prise de décisions qui peuvent concerner l'ensemble de l'établissement [266].

CONCLUSION

PA est une bactérie qui préoccupe beaucoup les réanimateurs. Elle est fréquente et responsable d'infections graves dans les unités de soins intensifs. Le rôle joué par la transmission croisée et l'environnement n'est pas négligeable. La relation entre l'émergence de souches résistantes et l'antibiothérapie antérieure apparaît bien démontrée. Les antibiotiques à large spectre, et tout particulièrement les fluoroquinolones, semblent les plus grands pourvoyeurs de ces résistances.

Il n'est pas démontré qu'un suivi coûteux systématique du portage puisse permettre d'influencer les choix d'un traitement antibiotique empirique en situation critique.

L'évaluation des pratiques d'antibiothérapie dans notre étude a mis en évidence un traitement rarement adapté en probabiliste, ce qui encourage à une meilleure connaissance des facteurs de risque d'infection invasive à PA, et de l'antibiothérapie adaptée à ce germe.

Enfin, la surveillance de l'épidémiologie locale des résistances acquises, un usage raisonné et hiérarchisé des antibiotiques et l'application des mesures d'hygiène hospitalière sont des bases indispensables pour limiter l'émergence et la diffusion des souches résistantes de PA. Mais malgré la mise en œuvre de toutes ces mesures, la grande plasticité de cette espèce et la multiplicité de ses facteurs de virulence en font un pathogène opportuniste à l'avenir assuré.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Pseudomonas Aeruginosa (PA) est un bacille Gram négatif ubiquitaire ; naturellement résistant aux antibiotiques qui peut devenir un pathogène opportuniste responsable d'infection graves lorsque les circonstances favorables sont réunies.

Les *objectifs* de cette étude est de déterminer la prévalence de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation, d'étudier son profil bactériologique et de retrouver les facteurs pronostiques dans cette infection.

Matériel et méthodes :

Ce travail est une étude rétrospective s'étendant du 01 Janvier 2014 au 31 Décembre 2014 incluant tous les patients hospitalisés au service de réanimation A1 au CHU Hassan II de Fès qui au cours de leurs hospitalisations ont développé une infection à PA.

Résultats :

Durant cette période 30 patients ont développé une infection à PA.

L'âge moyen de nos patients était de 47,4 ans ; avec des extrêmes allant de 19 à 77 ans. Le sexe masculin était prédominant avec 23 hommes soit 77% des cas.

Les principaux antécédents médicaux étaient représentés par l'HTA chez 7 patients (22,6%) ; une cardiopathie chez 4 patients (12,9%).

La majorité de nos patients proviennent des urgences avec un pourcentage de 73% des cas.

48,4% des patients étaient admis pour une pathologie neurochirurgicale, 25,8% pour un polytraumatisme.

La pneumopathie à PA représente le type d'infection le plus fréquent avec un Taux de 80%, suivie par la bactériémie et l'infection urinaire avec un taux de 10%, puis survient les infections sur cathéters et l'infection neuro-méningée avec un taux de 6,7% ; l'infection pariétale occupe le 4ème rang avec un taux de 3,3%.

Le PA a été résistant à la Céfotazidime à 40% des cas et à l'Imipénème à 6,7% des cas

La durée moyenne d'hospitalisation chez nos patients était 36,9 jours.

Le taux de mortalité était de 53,3%.

Conclusion :

Les infections nosocomiales à *Pseudomonas Aeruginosa* en réanimation constituent un facteur majeur de morbi-mortalité. La prévention passe d'abord par la sensibilisation du personnel soignant, par la bonne pratique du lavage des mains et l'isolement géographique des patients infectés.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is a gram negative bacillus ubiquitous; one of the most worrisome characteristics of PA is its antibiotic resistance which can be responsible for serious infections

The aim of this study is to review the prevalence of PA nosocomial infection in the intensive care unit, to study its bacteriological profile and the prognostic factors of this nosocomial infection

Materials and methods:

This work is the result of a retrospective study between 01January2014 and 31December2014; the inclusion criteria were every patient hospitalized in the intensive care unit A1 of the UCH Fes and that has developed a *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection.

Results:

Among 625 patients hospitalized during the study period, 30 experienced at least one episode of nosocomial infection in PA.

The average age of patients was 47,7years. The major frequencies were detected in male sex (77%)

The main medical history were Hypertension with 7 patients (22,6%) and heart disease with 4 patients (12,9%)

The majority of patients are from emergency 73%.

48,4% of our patients were hospitalized for neurosurgical pathology, 25,8% for polytrauma.

Lung infections were the majority (80%), followed by bacteremia and urinary tract infections (10%), catheter infections and neuromeningitis infection (6,7%) and finally parietal infection (3,3%).

The average rate of PA resistance to céftazidime was 40% and 6,7% to imipenem.

The overall mortality was about 53,3% of cases.

Conclusion:

PA nosocomial infection is a major factor of morbidity and mortality in intensive care unit.

Monitoring the local epidemiology of acquired resistance, a hierarchical and rational use of antibiotics and the application of measures of hospital hygiene are indispensable foundations for limiting the emergence and spread of resistant strains of PA.

BIBLIOGRAPHIES

- [1] RAISIN. a national program early warning investigation and surveillance of healthcare associated infection in France. s.l. : Descenlos JC.RAISIN working group.eurosurveil, 2009 ; 14(46)pii:19408.
- [2] Kaoutar B, july C,l'Herite au F,Barbut F,Robert J,Denis M,et al. Nosocomial infections and hospital mortality:a multicenter epidemiology study.J Hosp infect. 2004 ;. 58:268-75.
- [3] Thèse en médecine n° 1851 / Bordeaux: *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation: épidémiologie et facteurs de risqué d'acquisition.
- [4] Abesaid D, Read I,Umphrey J et al. infusion therapy team and dressing changes of central venous catheters. s.l. : infect control Hosp Epidemiol, 1999 ;. 20:101-105.
- [5] WILLIAM, SCHAFFNER. Les infections nosocomiales. s.l. : CECIL Traité de médecine interne, 1ère édition française. ch : 267. P 1548-1555.
- [6] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for Nosocomial infections, 1988. s.l. : Am J Infect Control, 1988 ;. 16(3):128-140.
- [7] AVRIL JL, BABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H. Bactériologie clinique. 3ème édition. Editions Ellipses 2001 ; 543 pages.
- [8] HUSSON MO, HARF-MONTEIL C, MONTEIL H. *Pseudomonas-burkholderia-rastoniapandoraea*. Précis de bactériologie clinique. Editions ESKA 2007 ; 1122-50 ; 1764 pages.
- [9] HABS, I. Untersuchungen über die O-Antigene von *Pseudomonas aeruginosa* Z. Hyg. Infekt. Kr. 1957 ; 144 : 218-28
- [10] FILLOUX A. AND VALLET I. Biofilm mise en place et organisation d'une communauté bactérienne. Medecines sciences. 2003 ;19 ; 77-83.

- [11] RAMOS AN, PERAL MC, VALDEZ JC. Differences between *Pseudomonas aeruginosa* in a clinical sample and in a colony from it: comparison of virulence capacity and susceptibility of biofilm inhibitor. *Compimmunol microbiol infect dis*. 2010 ; 33 : 267-75.
- [12] SHRIVASTAVA R, UPRETI RK, JAIN SR, PRASAD KN, SETH PK, CHATURVEDI UC. Suboptimal chlorine treatment of drinking water leads to selection of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2004 ; 58 : 277-83.
- [13] LEPAPE A. Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales françaises d'anesthésie et réanimation*. 2003 ; 2 : 520-22.
- [14] HETRICK EM, SHIN JH, PAUL HS, SCHOENFISCH MH. Anti-biofilm efficacy of nitricoxide-releasing silica nanoparticles. *Biomaterials*. 2009 ; 30 : 2782-89.
- [15] TOTÉ K, BERGHE DV, DESCHACHT M, DE WIT K, MAES L, COS P. Inhibitory efficacy of various antibiotics on matrix and viable mass of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 ; 33 : 525-31.
- [16] STOVER CK, PHAM XQ, ERWIN AL, MIZOGUCHI SD, WARRENER P, HICKEY MJ, BRINKMAN FS, HUFNAGLE WO, KOWALIK DJ, LAGROU M, GARBER RL, GOLTRY L, TOLENTINO E, WESTBROCK-WADMAN S, YUAN Y, BRODY LL, COULTER SN, FOLGERKR, 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* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*. 2000 ; 406 : 959-64.
- [17] VAN MANSFELD R, JONGERDEN I, BOOTSMA M, BUITING A, BONTEN M, WILLEMS R. The population genetics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from different patient populations exhibits high-level host specificity. *PLoS One*. 2010 ; 5 : e13482.

- [18] BUDAK A, PALUCHOWSKA P, WŁODARCZYK D, NOWAK P, WEGRZYN M, MUDYNAW. The genetic description of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with hospital acquired pneumonia hospitalized in intensive care unit. *Med Dosw Mikrobiol*. 2010 ; 62 : 67-75.
- [19] RUIMY R, GENAUZEAU E, BARNABE C, BEAULIEU A, TIBAYRENC M, ANDREMONTA. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from ventilated patients with nosocomial pneumonia, cancer patients with bacteremia, and environmental water. *Infect Immun*. 200 ; 69 : 584-88.
- [20] OKUDA J, HAYASHI N, OKAMOTO M, SAWADA S, MINAGAWA S, YANO Y, GOTOHN. Translocation of *Pseudomonas aeruginosa* from the intestinal tract is mediated by the binding of ExoS to an Na,K-ATPase regulator, FXD3. *Infect Immun*. 2010 ; 78 : 4511-22.
- [21] THUONG M, ARVANITI K, RUIMY R, DE LA SALMONIÈRE P, SCANVIC-HAMEG A, LUCET JC, RÉGNIER B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2003 ; 53 : 274-82.
- [22] TODD TR, FRANKLIN A, MANKINEN-IRVIN P, GURMAN G, IRVIN RT. Augmented bacterial adherence to tracheal epithelial cells is associated with gram-negative pneumonia in an intensive care unit population. *Am Rev Respir Dis*. 1989 ; 140 : 1585-89.
- [23] 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.
- [24] 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.

- [25] 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 ;
- [26] BERTHELOT P, ROS A, PLESIAT P, POZZETTO B, GRATTARD F ET LE GESPA. Détection par PCR en temps réel des gènes *exoU* et *exoS* des souches de *P. aeruginosa* isolées au cours de pneumopathies nosocomiales. 21ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris, Décembre 2001.
- [27] FINCK-BARBANCON V, GORANSON J, ZHU L, SAWA T, WIENER-KRONISH J P, FLEISZIG S, WU C, MENDE-MUELLER L, FRANK D W. *ExoU* expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. Mol Microbiol. 1997 ; 25 :547-57.
- [28] Thèse en médecine: N° 100/09; Marrakech: Infection à *Pseudomonas* en milieu de réanimation.
- [29] Carpentier JP, Morillon M, Petrognani R, Cavallo JD. Infections à bacille pyocyanique. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-025-B-50, 2003, 23p.
- [30] Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 2006; 43 Suppl 2: S43-8.
- [31] Aloush V et al. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* : Risk factor and clinical impact. Antimicrob Agents chemother 2006; 50(1):43-8.
- [32] Wang CY et al. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk factors and outcomes. Clin Microbiol Infect 2006; 12(1):63-8.
- [33] 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.

- [34] MASSI L, GUITTARD F, LEVY R, GERIBALDI S. Enhanced activity of fluorinated quaternary ammonium surfactants against *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Med Chem. 2009; 44: 1615-22.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] WIRTANEN G, SALO S, HELANDER IM, MATTILA-SANDHOLM T Microbiological methods for testing disinfectant efficiency on *Pseudomonas* biofilm. Colloids Surf Bio-interfaces. 2001; 20 : 37-50.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.

- [42] CUTTELOD M, SENN L, TERLETSKIY V, NAHIMANA I, PETIGNAT C, EGGIMANN 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.
- [43] AGODI A, AUXILIA F, BARCHITTA M, BRUSAFERRO S, D'ALESSANDRO D, MONTAGNA MT, ORSI GB, PASQUARELLA C, TORREGROSSA V, SUETENS C, MURA IGISIO. Building a benchmark through active surveillance of intensive care unit-acquired infections: the Italian network SPIN-UTI. J Hosp Infect. 2010; 74: 258-65.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] KIFFER C, HSIUNG A, OPLUSTIL C, SAMPAIO J, SAKAGAMI E, TURNER P, MENDESC 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] NGUMI ZW. Nosocomial infections at Kenyatta National Hospital Intensive-Care Unit in Nairobi, Kenya. Dermatology. 2006 ; 212 : S4-7.

- [50] MOHAMMAD TAHERI 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] VINCENT JL. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *European Prevalence of Infection. Intensive Care Med*. 2000 ; 26 : S3-8.
- [55] 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.
- [56] DANCHAIWIJITR S, JUDAENG T, SRIPALAKIJ S, NAKSAWAS K, PLIPAT T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *J Med Assoc Thai*. 2007 ; 90 : 1524-29.
- [57] 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.

- [58] 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.
- [59] Enquête nationale de prévalence 2006, ENP 2006,
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nosocomiales/index.htm
I consulté le 3 juin 2011.
- [60] 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-desinfectionsnosocomiales-en-reanimation-adulte-REA-Raisin-France-2009> consulté le 3 juin 2011
- [61] Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO, Ros A, Lucht F, Pozzetto B. Epidemiology of nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pathol Biol* 2005;53(6):341-8.
- [62] Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis* 1993;16:372-6.
- [63] Blanc DS, Parret T, Janin B, Raselli P, Francioli P. Nosocomial infections and pseudoinfections from contaminated bronchoscopes: two-year follow up using molecular markers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:134-6.
- [64] Bert F, Maubec E, Bruneau B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated tap water in neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect* 1998;39:53-62.

- [65] Ferroni A, Nguyen L, Pron B, Quesne G, Brusset MC, Berche P. Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in a paediatric surgical unit associated with tap-water contamination. *J Hosp Infect* 1998;39:301-7.
- [66] Bou R, Aguilar A, Perpignan J, Ramos P, Peris M, Lorente L, Zuniga A. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *J Hosp Infect* 2006;64(2):129-35.
- [67] Makimoto K, Ashida N, Qureshi N, Tsuchida T, Sekikawa A. Development of a nosocomial outbreak investigation database. *J Hosp Infect* 2005;59:215-9.
- [68] 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. *Ann F Anesth Rea* 2003;22:505-9.
- [69] Hargreaves J, Shireley L, Hansen S, Bren V, Fillipi G, Lacher C, Esslinger V, Watne T. Bacterial contamination associated with electronic faucets: a new risk for healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:202-5.
- [70] Trautmann M, Michalsky T, Wiedeck H, Radosavljevic V, Ruhnke M. Tap water colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical intensive care unit and relation to *Pseudomonas* infections of ICU patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:49-52.
- [71] Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med* 2002;30(10):2222-8.
- [72] Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, Rogues AM, Fiore M, Szajner S, Bézian MC, Gabinski C, Gachie JP. Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2006;36:99-104.

- [73] Berthelot P, Chord F, Mallaval F, Brajon D, Pozetto B. Magnetic valves as a source of faucet contamination with *Pseudomonas aeruginosa*? *Intensive Care Med* 2006;32:1271.
- [74] Rogues AM, Boulestreau H, Lashéras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, Castaing Y, Bébéar CM, Gachie JP. Contribution of tap water to patient colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 2007;67(1):72-8.
- [75] Anaissie AJ, Penzag SR, Dignani C. The hospital water supply as a source of nosocomial infections. A plea for action. *Arch Intern Med* 2002;162:1483-92.
- [76] Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:1964-8.
- [77] Pitten FA, Panzig B, Schröder G, Tietze K, Kramer A. Transmission of a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain at a German University Hospital. *J Hosp Infect* 2001;47:125-30.
- [78] Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1128-33.
- [79] Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:274-82.
- [80] Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units : role of antibiotics with pseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):670-7.

- [81] Murthy SK, Baltch AL, Smith RP, Desjardin EK, Hammer C, Conroy JV, Michelsen PB. Oropharyngeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. *J Clin Microbiol* 1989;27:35-40.
- [82] Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 242-7.
- [83] Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, Bizouarn P, Bourdeau A, Le Gallou F, Espaze E, Reynaud A, Richet H. Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(9):600-3.
- [84] Ortega B, Groeneveld ABJ, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:825-31.
- [85] Bertrand X, Baily P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D. Large outbreak in an intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin Infect Dis* 2000; 31:9-14.
- [86] Pena C, Guzman A, Suarez C, Dominguez MA, Tubau F, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6):1967-71.
- [87] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Resp Care* 2005;50:725-39.
- [88] Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, Helias JP. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001;27:1263-8.

- [89] Bergmans D, Bonten M, van Tiel F, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998;53:1053-8.
- [90] Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1212-19.
- [91] Speijer H, Savelkoul PHM, Bonten MJ, Stobberingh EE, Tjhie JHT. Application of different genotyping methods for *Pseudomonas aeruginosa* in a setting of endemicity in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1999;37:3654-61.
- [92] Kropec A, Huebner J, Riffel M, Bayer U, Benzing A, Geiger K, Daschner FD. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;19:161-5.
- [93] Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Zeni F, Auboyer C, Bertrand JC, Pozzeto B. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001;27:503-12.
- [94] Talon D, Cailleux V, Thouverez M, Michel-Briand Y. Discriminatory power and usefulness of pulsed field gel electrophoresis in epidemiological studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 1995;30:125-31.
- [95] Tenover F, Arbeit RD, Coering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections. A review for health care epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:426-39

- [96] Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 2000;343:696-700.
- [97] Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, Sewell LV, Hutwagner LC, Carson LA, Robinson DA, Smithee LM, Jarvis WR. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:80-5.
- [98] 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;27:953-7.
- [99] Pelupessy I, Bonten MJM, Diekmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings? *PNAS* 2002;99(8):5601-5.
- [100] 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.
- [101] Trautmann M, Bauer C, Schumann C, Hahn P, Höher M, Haller M, Lepper PM. Common RAPD pattern of *Pseudomonas aeruginosa* from patients and tap water in a medical intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:325-33.
- [102] Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control* 2005;33:S41-S49.

- [103] Vallés J, Mariscal D, Cortés 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.
- [104] Ruimi R, Genauzeau E, Barnabe C, Beaulieu A, Tibayrenc M, Andreumont A. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from ventilated patients with nosocomial pneumonia, cancer patients with bacteremia, and environmental water. *Infect Immun* 2001;69:584-8.
- [105] Fenner L, Richet H, Raoult D, Papazian L, Martin C, La Scola B. Are clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* more virulent than hospital environmental isolates in amebal coculture test ? *Crit Care Med* 2006;34(3):823-8.
- [106] Vives-Florez M, Garnica D. Comparison of virulence between clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Int Microbiol* 2006;9(4):247-52.
- [107] Sbai Idrissi D. Consommation d'antibiotiques et évolution des résistances de *Pseudomonas aeruginosa* en milieu de réanimation. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca; 2000,n°361,75 pages.
- [108] Aarslane H. Infection à *Pseudomonas* en réanimation. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca;1997,n°82,80 pages.
- [109] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
- [110] Carpentier JP, Morillon M, Petrognani R, Cavallo JD. Infections à bacille pyocyanique. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses*,8-025-B-50,2003,23p.

[111] 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.

[112] 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.

[113] CHASTRE J, TROUILLET JL Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*) Service de Réanimation Médicale, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France. jean.chastre@bch.ap-hop-paris.fr *Semin Respir Infect.* 2000;15 : 287-98

[114] VALLÉS J, MARISCAL D, CORTÉS P, COLL P, VILLAGRÁ A, DÍAZ E, ARTIGAS A, RELLO J. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3- year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004 ; 30 : 1768-75.

[115] 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.

[116] TABIBIAN JH, GORNBEIN J, HEIDARI A, DIEN SL, LAU VH, CHAHAL P, CHURCHILL BM, HAAKE DA. Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 3980-86.

[117] OLSON B, WEINSTEIN RA, NATHAN C, CHAMBERLIN W, KABINS SA. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. *J Infect Dis* 1984 ; 150 : 808-16.

[118] 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.

- [119] 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.
- [120] VITKAUSKIEN_ A, SKRODENIEN_ E, DAMBRAUSKIEN_ A, MACAS A, SAKALAIUSKAS R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)*. 2010 ; 46 : 490-95.
- [121] 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.
- [122] D. BERGMANS, M. BONTEN, F. H VAN TIEL, C. GAILLARD, S. VAN DER GEEST, R. WILTING, P. W DE LEEUW, E. STOBBERINGH. Cross-colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998 ;53 : 1053-58
- [123] BONTEN MJM, BERGMANS DCJJ, AMBERGEN AW, DE LEEUW PW, VAN DER GEEST S, STOBBERINGH EE, GAILLARD CA. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1339-46
- [124] 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
- [125] BERTRAND X, THOUVEREZ M, TALON D, BOILLOT A, CAPELLIER G, FLORIOT C, HELIAS JP. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2001 ; 27: 1263-68.

- [126] SLEKOVEC C, NAVELLOU JC, BLASCO G, THOUVEREZ M, BERTRAND X, TALON D. Is surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* carriage in intensive care units useful? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 ; 29 : 279-82.
- [127] 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.
- [128] SPENCER RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med.* 1994 ; 20 : S2-6.
- [129] NAG VL, 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] ROSENTHAL VD, BIJIE H, MAKI DG, MEHTA Y, APISARNTHANARAK A, MEDEIROS EA, LEBLEBICIOGLU H, FISHER D, ALVAREZ-MORENO C, KHADER IA, DEL ROCÍO GONZÁLEZ MARTÍNEZ M, CUELLAR LE, NAVOA-NG JA, ABOUQAL R, GARCELL HG, MITREV Z, PIREZ GARCÍA MC, HAMDÍ A, DUEÑAS L, CANCEL E, GURSKIS V, RASSLAN O, AHMED A, KANJ SS, UGALDE OC, MAPP T, RAKA L, MENG CY, THU LT, GHAZAL S, GIKAS A, NARVÁEZ LP, MEJÍA N, HADJIEVA N, GAMAR ELANBYA MO, GUZMÁN SIRITT ME, JAYATILLEKE K. INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2011 [sous presse].

- [133] TRAUTMANN M, HALDER S, LEPPER PM, EXNER M. Reservoirs of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit. The role of tap water as a source of infection. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2009 ; 52 :339-44.
- [134] RICHARDS MJ, EDWARDS JR, CULVER DH, GAYNES RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics. 1999 ; 103 : e39
- [135] Eller J et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998;113:1542-1548.
- [136] Spencer RC. Predominant pathogens found in the European prevalence of infection in intensive care study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:281-285.
- [137] Fagon JY et al. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species. Clin Infect Dis 1996;23:538-542.
- [138] Kollef et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator associated pneumonia. Chest 2006.129(5):p.1210-8.
- [139] Ader F, Faure K, Guery B, and Nseir S. Interaction de *Pseudomonas aeruginosa* avec *Candida albicans* dans les voies respiratoires : de la physiopathologie à une perspective thérapeutique. Pathol Biol 2008;56:164–169.
- [140] Colin G. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* résistants. Thèse Doctorat Médecine, Paris Descartes;2006,46pages.
- [141] Garcin F et al. Incidence et facteurs de risque d'acquisition des bactéries difficiles à traiter au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Ann Fr Anesth Réanim 2008;27:S209-S212.

[142] Trouillet JL et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator associated pneumonia : comparaison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis, 2002;34(8):p.1047-54.

[143] Combes A et al. Impact of piperacillin resistance on the outcome of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. Intensive care Med,2006.

[144] Rello J et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med,1999;160(2):p.608-13.

[145] Auboyer C. *Pseudomonas aeruginosa*: de la colonisation à l'infection. Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:531-533

[146] Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C, Carricajo A et al. Prospective study of nosocomial colonisation and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 2001;27:503-12.

[147] Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC et al. Role of serial routine microbiologies culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:41-6.

[148] Peacock SJ, Garrard CS.

The challenge of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. In: Vincent JL, editor. Year book of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer-Verlag ;1997.p 607-24.

[149] Bert F, Lambert-Zechovsky N. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. Eur Clin Infect Dis 1996;15:533-44.

[150] Dahyot C, Laksiri L, Mimoz O.

Pneumopathies nosocomiales. Les essentiels 2005,p.527-532.

- [151] Donati S, Demory D, Papazian L. Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. Conférences d'actualisation SFAR 2003,p.693-704.
- [152] Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
- [153] Rello J et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1996;23:973-978.
- [154] Brewer SC et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest 1996;109:1019-1029.
- [155] Vidal F et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996;156(18):2121-6.
- [156] Sifuentes-Osornio J et al. Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in an tertiary care center. Rev Invest Clin 1998;50(5):383-8.
- [157] Chamot E et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(9):2756-64.
- [158] Kang CI et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia:risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37(6):745-51.
- [159] Chen SC et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia.Is pancreatobiliary disease a risk factor Med J Aust 1993;159 (9):592-7.
- [160] Micek ST et al. *Pseudomonas aeruginosa* blood stream infection:importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(4):1306-11.

[161] Mascmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(12):915-25.

[162] Krcmery V KJ et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in cancer patients. *Journal of infection* 2006;52:461-464.

[163] Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. *Support care cancer* 1998;6(3):273-80.

[164] Gavazzi G et al. Bloodstream infection: difference between young-old, old, and old-old patients. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(10):1667-73.

[165] Boffi E. Traitement et Pronostic des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*.
Thèse Doctorat Médecine, Genève; 2004, n°10406.

[166] Hilf M et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87(5):540-6.

[167] 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. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003;22:505-509.

[168] Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect* 2001;7:523-31.

[169] Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.

[170] Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 2002;17(1):50-7.

- [171] Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160(5):678–82.
- [172] Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic Gramnegative bacilli in intensive care units in 5 european countries. *JAMA* 1999;281(1):67–71.
- [173] Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from Sentry antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl2):S133–45.
- [174] Leone M, Garnier F, Dubuc M, Bimar MC, Martin C. Prevention of nosocomial urinary tract infection in ICU patients: comparison of effectiveness of two urinary drainage systems. *Chest* 2001;120(1):220–4.
- [175] Delcour J et al. Infections urinaires nosocomiales acquises en réanimation de 1997 à 2001. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21(suppl1):264S-268S.
- [176] Centers for Disease Control. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992;41:783-787.
- [177] Kienlen J. Infections à pyocyaniques en réanimation. Conférences d'actualisation SFAR, Elsevier, Paris;1998.P:551-567.
- [178] Boutiba I et al. Épidémie d'infections urinaires nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques. *Pathol Biol* 2003;51:147–150.
- [179] Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J Infect Dis* 1994;170:377–83.

- [180] Slanza B, Badaoui H, Gholizadeh Y, Bure-Bossier. Epidémie d'infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* de sérotype O :11 Multirésistants. *Med Mal Infect* 1997;27:658–62.
- [181] Ben Redjib S, Ghazzi R, Ben Salah D, Kamoun A. Les infections urinaires nosocomiales en milieu de réanimation. *Biologie Infectiologie* 1998 - TOME IV (3)- N° SPECIAL
- [182] C-CLIN Paris- Nord. Infections du site opératoire.
www.cclinparisnord.org/Usagers/infect/ISO.htm, consulté le 10 Septembre 2009.
- [183] Chadli M et al. Incidence des infections du site opératoire : étude prospective à l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat, Maroc. *Med Mal Infect* 2005;35:218-222.
- [184] O'Donoghue MAT, Allen KD. Costs of an outbreak of wound infections in an orthopaedic ward. *J Hosp Infect* 1992;22:73–9.
- [185] Houang ET, Buckley R, Williams RJ, O'Riordan SM. Outbreak of plaster-associated *Pseudomonas* infection. *Lancet* 1981;1:728–9.
- [186] Houang ET, Buckley R, Smith M, O'Riordan SM. Survival of *Pseudomonas aeruginosa* in plaster of Paris. *J Hosp Infect* 1981;2:231–5.
- [187] Mc Neil 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;33:317–23.
- [188] National Nosocomial Infections Surveillance System report.
Data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999.
Am J Infect Control 1999;27:520–32.

[189] REACAT. Réseau de surveillance des infections liées aux cathéters veineux centraux dans les services de réanimation adulte: Données de surveillance REACAT. <http://www.ccr.jussieu.fr/cclin/welcomebis.htm>, consulté le 8 Aout 2009.

[190] Richet H et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-2525.

[191] Timsit J.F. Infections liées aux cathéters: aspects microbiologiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005;24:282–284.

[192] Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127:275–80.

[193] Arnow PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;16:778–84.

[194] Lutsar I, McCracken Jr GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998;27:1117–27.

[195] Nau R, Frange HW. Estimation of steady-state antibiotic concentration in cerebrospinal fluid from single-dose kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 407–9.

[196] Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of Ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:931–6.

[197] Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid concentration of high-doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1131–3.

[198] Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ.

Pharmacodynamics of intravenous Ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–8.

[199] Zhang X, Wyss UP, Pichora D, Goosen MF.

Biodegradable controlled antibiotic release devices for osteomyelitis: optimization of release properties. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:718–24.

[200] Buchholz HW, Engelbrecht H. Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. *Chirurg* 1970;41:511–5.

[201] Boselli E, Allaouiche B. Diffusion osseuse des antibiotiques.

Presse Med 1999;28:2265–76.

[202] Rains CP, Bryson HM, Peters DH. Ceftazidime: An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy.

Drugs 1995;49:577–617.

[203] Sheftel TH, Mader JT. Randomized evaluation of Ceftazidime or Ticarcillin and Tobramycin for the treatment of osteomyelitis caused by Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:112–5.

[204] Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis.

Drugs 1999;58(Suppl 2):85–9.

[205] Bach MC, Cocchetto DM. Ceftazidime as single-agent therapy for Gram-negative aerobic bacillary osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;3:1605–8.

[206] De Bastiani G, Nogarin L, Molinaroli F, Bragantini A, Fostini R.

Use of Ceftazidime in the treatment of osteomyelitis and osteo-arthritis.

Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1986;24:677–9.

[207] Adenis JP, Mathon C, Lebraud P, Franco JL. La dacryocystorhinostomie. Étude Rétrospective de 165 cas. Indications. Technique. Résultats. Étude comparée de 25 cas traumatiques à 165 cas toutes étiologies confondues. J Fr Ophtalmol 1987;10:323–9.

[208] Barza M, Doft B, Lynch E. Ocular penetration of Ceftriaxone, Ceftazidime, and Vancomycin after subconjunctival injection in humans.

Arch Ophtalmol 1993;111:492–4.

[209] Doft BH, Barza M. Ceftazidime or Amikacin: choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis.

Arch Ophtalmol 1994;112:17–8.

[210] Denis F, Mounier M, Adenis JP. Étude du passage intra-oculaire de la Péfloxacin chez l'homme et le lapin. Humeur aqueuse et vitrée.

Pathol Biol (Paris) 1987;35:772–6.

[211] Walstad RA, Hellum KB, Blika S, Dale LH, Fredriksen T, Myrhe KI et al.

Pharmacokinetics and tissue penetration of Ceftazidime: studies on lymph, aqueous humour, skin blister, cerebrospinal and pleural fluid.

J Antimicrob Chemother 1983;12(Suppl A):275–82.

[212] Mochizuki K, Yamashita Y, Torisaki M, Komatsu M, Tanahashi T, Kawasaki K. Intra-ocular kinetics of Ceftazidime (Modacin). Ophtalmic Res 1992;24:120–4.

[213] Axelrod JL, Kochman RS, Horowitz MA, Youngworth L. Ceftazidime concentrations in human aqueous humor. Arch Ophtamol 1984;102: 923–5.

[214] Bayer A, Crowell DJ, Yih J, Bradley DW, Norman DC. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of Amikacin and Ceftazidime in tricuspid and aortic vegetations in experimental *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 1988;158:355–9.

[215] XiongYQ, Caillon J, Zhou XY, Potel G, Bugnon D, Le Conte P et al.

Treatment of experimental rabbit infective endocarditis due to a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with high-dose Ceftazidime alone and combined with Amikacin or Sulbactam or both. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:697–706.

[216] Robaux MA, Dube L, Caillon J, Bugnon D, Kergueris MF, Navas D et al.

In vivo efficacy of continuous infusion vs intermittent dosing of Ceftazidime alone or in combination with Amikacin relative to human kinetic profile in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:617–22.

[217] Frank U, Kappstein I, Schmidt-Eisenlohr E, Schlosser V, Spillner G, Schindler M et al. Penetration of Ceftazidime into heart valves and subcutaneous and muscle tissue of patients undergoing open-heart surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:813–4.

[218] Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H et al. Monotherapy vs betalactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127–33.

[219] FRIDKIN SK, STEWARD CD, EDWARDS JR, PRYOR ER, MCGOWAN JE JR, ARCHIBALD LK, GAYNES RP, TENOVER FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis.* 1999 ; 29 : 245-52.

[220] HANBERGER H, GARCIA-RODRIGUEZ JA, GOBERNADO M, GOOSSENS H, NILSSON LE, STRUELENS MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA.* 1999; 281 : 67-71.

- [221] JARLIER V, FOSSE T, PHILIPPON A. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med.* 1996 ; 22 : 1057-65.
- [222] NICOLETTI G, SCHITO G, FADDA G, BOROS S, NICOLOSI D, MARCHESE A, SPANU T, PANTOSTI A, MONACO M, REZZA G, CASSONE A, GARACI E, CIGAR (Gruppo Cooperativo Infezioni Gravi ed Antibiotico Resistenza). Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother.* 2006 ; 18: 589-02.
- [223] ALVAREZ-LERMA F, PALOMAR M, OLAECHEA P, OTAL JJ, INSAUSTI J, CERDA E. Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva.* 2007 ; 31: 6-17.
- [224] EDGEWORTH JD, TREACHER DF, EYKYN SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 1421-28.
- [225] EAGYE KJ, KUTI JL, SUTHERLAND CA, CHRISTENSEN H, NICOLAU DP. In vitro activity and pharmacodynamics of commonly used antibiotics against adult systemic isolates of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* at Forty US Hospitals. *Clin Ther.* 2009 ; 31 : 2678-88.
- [226] FRIEDLAND I, STINSON L, IKAIDDI M, HARM S, WOODS GL. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study, 1995-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003 ; 45 .
- [227] BABAY HA. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients in a teaching hospital, Riyadh, Saudi Arabia, 2001-2005. *Jpn J Infect Dis.* 2007 ; 60 : 123-25.

[228] ASTAL Z. Susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial infections. *J Chemother.* 2004 ; 16 : 264-48.

[229] RAVEH D, RUDENSKY B, SCHLESINGER Y, BENENSON S, YINNON AM. Susceptibility trends in bacteraemias: analyses of 7544 patient-unique bacteraemic episodes spanning 11 years (1990-2000). *J Hosp Infect.* 2003 ; 55 : 196-03.

[230] TAN L, SUN X, ZHU X, ZHANG Z, LI J, SHU Q. Epidemiology of nosocomial pneumonia in infants after cardiac surgery. *Chest.* 2004 ; 125 : 410-17.

[231] JEAN SS, HSUEH PR, LEE WS, CHANG HT, CHOU MY, CHEN IS, WANG JH, LIN CF, SHYR JM, KO WC, WU JJ, LIU YC, HUANG WK, TENG LJ, LIU CY. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacteria in Intensive Care Units in Taiwan: SMART programme data 2005. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 ; 33 : 266-71.

[232] JONAS D, MEYER E, SCHWAB F, GRUNDMANN H. Genodiversity of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in relation to antimicrobial usage density and resistance rates in intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology.* 2008 ; 29 : 350-57.
124

[233] BRYCE EA, SMITH JA.: Focused microbiological surveillance and gram-negative betalactamase — mediated resistance in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995 ; 16 : 331-34.

[234] FURTADO GH, BERGAMASCO MD, MENEZES FG, MARQUES D, SILVA A, PERDIZ LB, 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

- [235] PUTIGNANI L, SESSA R, PETRUCCA A, MANFREDINI C, COLTELLA L, MENICHELLA D, NICOLETTI M, RUSSO C, CIPRIANI P. Genotyping of different *Pseudomonas aeruginosa* morphotypes arising from the lower respiratory tract of a patient taken to an Intensive Care Unit. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 ; 21 : 941-47.
- [236] 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.
- [237] GOMILA SARD B, PARDO SERRANO FJ, MORENO MUÑOZ R, CELADES PORCAR E, GARCÍA DEL BUSTO REMÓN A. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Castellón, Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2006 ; 19 : 60-64.
- [238] VARAIYA A, KULKARNI N, KULKARNI M, BHALEKAR P, DOGRA J. Incidence of metallo beta lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in ICU patients. *Indian J Med Res*. 2008 ; 127 : 398-02.
- [239] DEY A, BAIRY I. Incidence of multidrug-resistant organisms causing ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: a nine months' prospective study. *Ann Thorac Med*. 2007 ; 2 : 52-57.
- [240] SHANTHI M, SEKAR U. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes. *J Assoc Physicians India*. 2009 ; 57 : 636, 638-40, 645.
- [241] FRIEDLAND I, GALLAGHER G, KING T, WOODS GL. Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study (ISS) in the United States. *J Chemother*. 2004 ;16 : 437-41.

- [242] ROSENTHAL VD, MAKI DG, SALOMAO R, MORENO CA, MEHTA Y, HIGUERA F, CUELLAR LE, ARIKAN OA, ABOUQAL R, LEBLEBICIOGLU H International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med.* 2006 ; 145 : 582-91
- [243] LEBLEBICIOGLU H, ROSENTHAL VD, ARIKAN OA, OZGÜLTEKIN A, YALCIN AN, KOKSAL I, USLUER G, SARDAN YC, ULUSOY S. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007 ; 65 : 251-57.125
- [244] MORENO CA, ROSENTHAL VD, OLARTE N, GOMEZ WV, SUSSMANN O, AGUDELO JG, ROJAS C, OSORIO L, LINARES C, VALDERRAMA A, MERCADO PG, BERNATE PH, VERGARA GR, PERTUZ AM, MOJICA BE, NAVARRETE MDEL P, ROMERO AS, HENRIQUEZ D. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ; 27 : 349-56.
- [245] ERDEM I, OZGULTEKIN A, SENGÖZ INAN A, DINCER E, TURAN G, CERAN N, OZTURK ENGİN D, SENBAYRAK AKCAY S, AKGUN N, GOKTAS P. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in 125 susceptible, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis.* 2008 ; 61 : 339-42.
- [246] HSUEH PR, LIU YC, YANG D, YAN JJ, WU TL, HUANG WK, WU JJ, KO WC, LEU HS, YU CR, LUH KT. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microb Drug Resist.* 2001 ; 7 : 373-82.

- [247] MEHTA A, ROSENTHAL VD, MEHTA Y, CHAKRAVARTHY M, TODI SK, SEN N, SAHU S, GOPINATH R, RODRIGUES C, KAPOOR P, JAWALI V, CHAKRABORTY P, RAJ JP, BINDHANI D, RAVINDRA N, HEGDE A, PAWAR M, VENKATACHALAM N, CHATTERJEE S, TREHAN N, SINGHAL T, DAMANI N. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of seven Indian cities. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007 ; 67: 168-74.
- [248] COBO MARTÍNEZ F, BERMÚDEZ RUIZ P, MANCHADO MAÑAS P. Current status of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to antibiotics. *Rev Esp Quimioter.* 2003 ;16 : 450-52.
- [249] BARSIC B, TAMBIC A, SANTINI M, KLINAR I, KUTLESA M, KRAJINOVIC V. Antibiotic resistance among nosocomial isolates in a Croatian intensive care unit—results of a twelve year focal surveillance of nosocomial infections. *J Chemother.* 2004 ; 16 : 273-81.
- [250] Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to Piperacillin-resistant vs piperacillinsusceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002;34:1047–54.
- [251] Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379–82.
- [252] Scheetz MH et al. Lack of effect of fluoroquinolone resistance on mortality in subjects with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Infect* 2006 ;52(2):105-10.
- [253] Dunn M, Richard G, Wunderink. Ventilator-Associated Pneumonia Caused By *Pseudomonas* Infection . *Chest* 1992, Volume 16, Number 1.
- [254] Safdar N, handelsman J, Maki Dg. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.

[255] Muscarella LF. Contribution of Tap Water and Environmental Surfaces to Nosocomial Transmission of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:342-5.

[256] Siegman-Igra et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes. *Int J Infect Dis* 1998;2(4):211-5.

[257] Bedos J. Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* . *Ann Fr Anesth Réanim* 2003;22:534–538.

[258] P Dennesen et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator associated pneumonia. *AmJ Respir Crit Care Med* 2001;163:1371–5.

[259] Dautremen J. Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* en médecine interne :revue rétrospective de 51 épisodes. Thèse Doctorat Médecine, Paris;2007,62pages.

[260] Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281–8.

[261] Rello J, Jubert P, Valles J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubation patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*.

[262] Garibaldi RA et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;291:215-219.

[263] Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of VAP across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med*.1999;160: 608-613.

[264] Leclercq B. Mesures d'isolement géographique et technique chez les maladies porteurs de bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation. *Réan urg* 1997 ; 6:228-236.

[265] Struelens MJ. Stratégies d'investigation en cas d'épidémie à *P.aeruginosa* et *S.maltophilia*. *Med Mal Infect* 1998 ;28 :102-108.

[266] Martone WJ et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman BS eds. *Hospital infection*. Boston: Little Brown and Company, 1992:577-596.