

ABREVIATIONS

AVC: Accident vasculaire cérébral

BMR: Bactérie multirésistante

BP: Bronchopneumopathie

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive

CLIN: Comité de lutte contre les infections nosocomiales

CMI: Concentration minimale inhibitrice

CHU: Centre hospitalier universitaire

C3G: Cépalosporine de troisième génération

HMA: Hôpital militaire Avicenne

I: Sensibilité intermédiaire

ILC: Infection liée au cathéter

IN: Infection nosocomiale

IRC: Insuffisance rénale chronique

ISO: Infection du site opératoire

IU: Infection urinaire

IUN: Infection urinaire nosocomiale

MDH: Motif d'hospitalisation

NB: Nombre

P.aeruginosa:* *Pseudomonas aeruginosa

PE: Porte d'entrée

PIP : Pipéracilline

PNN: Polynucléaire neutrophile

QS: Quorum -sensing

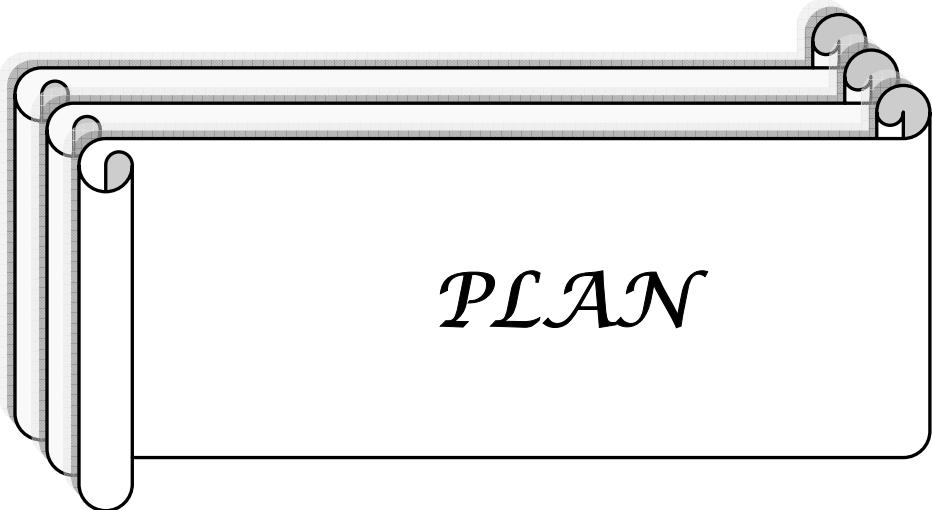
R: Résistant

S: Sensible

TIC : Ticarcilline

USI: Unité de soins intensifs

VAP: Ventilator-associated pneumonia



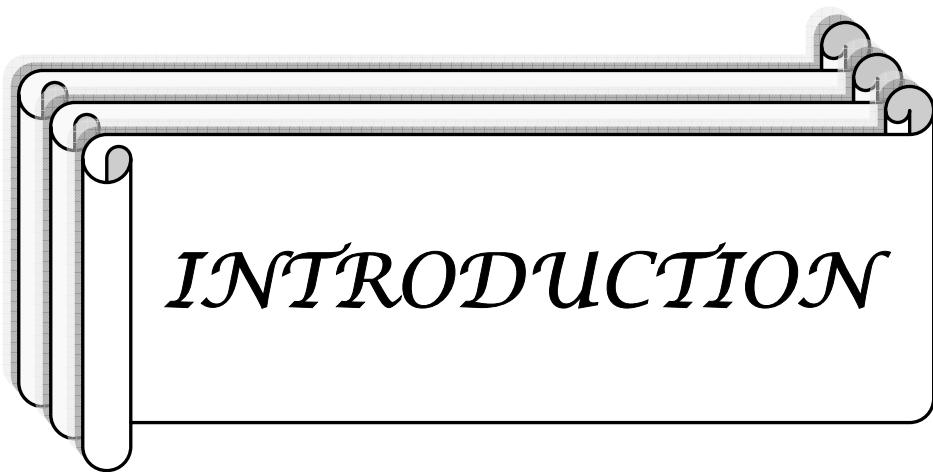
PLAN

Introduction	1
Population et méthodes.....	3
I- Population.....	4
1-Province d'Alhaouz.....	4
2-Province d'Azilal.....	5
3-Echantillonnage.....	6
II- Méthodes.....	6
1-Collecte des données.....	6
2-Définitions et normes utilisées.....	7
Résultats.....	9
I- Description de la population.....	10
1-Alhaouz.....	10
2-Azilal.....	10
II- Prévalence du goitre.....	11
III- Etude clinique	12
1-Grade et type du goitre.....	12
2-Les signes de dysthyroïdie.....	14
3-Les signes de compression.....	14
IV-Le profil socio-épidémiologique du goitre.....	15
1-Le milieu de résidence.....	15
1-1-Prévalence du goitre selon le milieu de résidence.....	15

1-2-Distribution des stades du goitre selon le milieu de résidence.....	17
2-Distribution selon le sexe.....	18
3-Distribution selon l'âge.....	19
4-Distribution selon les habitudes alimentaires dans la province d'Azilal.....	22
Discussion.....	23
I- Rappel.....	24
1-Anatomie de la glande thyroïde.....	24
2-Physiologie de la glande thyroïde.....	25
2-1-L'iode.....	25
2-2-Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	25
2-3-Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes.....	27
2-4-Régulation de la fonction thyroïdienne.....	27
II- Les troubles dus à la carence iodée.....	28
1-Introduction.....	28
2-Le spectre des troubles dus à la carence iodée.....	28
3-Evaluation des troubles dus à la carence iodée	29
3-1-La taille de la thyroïde.....	29
3-2-L'iode urinaire.....	30
3-3-Le dosage des éléments du sang.....	30
III- Le goitre endémique.....	31
1-Introduction.....	31

2-Etiologies.....	31
2-1-La carence en iodé.....	31
2-2-Les facteurs goitrogènes	32
3-Physiopathologie du goitre endémique.....	32
4-Prévalence du goitre.....	32
4-1-La situation au Maroc.....	32
4-2-La situation mondiale.....	33
5-Etude clinique.....	35
5-1-Description du goitre.....	35
5-1-1-Grade du goitre.....	35
5-1-2-Type du goitre	36
5-2-La fonction thyroïdienne.....	37
5-2-1-L'hypothyroïdie.....	37
5-2-2-L'hyperthyroïdie.....	38
6-Profil socio-épidémiologique du goitre.....	38
6-1-Milieu de résidence.....	38
6-2-Sexe.....	39
6-3-Age.....	40
6-4-Habitudes alimentaires.....	42
IV- Dosage de l'iodé urinaire.....	42
1-Situation au Maroc.....	43
2-Situation mondiale.....	45

V- Prise en charge du goitre endémique.....	45
1-Traitement curatif.....	45
1-1-Traitement médical.....	45
1-2-Traitement chirurgical.....	46
1-3-Traitement par iode 131.....	46
2-Prévention.....	46
2-1-Sel iodé.....	46
2-2-Pain iodé.....	47
2-3-Eau iodé.....	47
2-4-Huile iodée.....	47
2-5-Alimentation diversifiée.....	47
3-Statut actuel du programme du sel iodé.....	47
VI- Evolution du goitre endémique.....	48
1-Sans traitement.....	48
2-Avec suppléance iodée.....	49
2-1-Evolution favorable.....	49
2-2-Complications de la suppléance iodée.....	50
Conclusion.....	51
Résumés.....	53
Annexes.....	57
Bibliographie.....	60

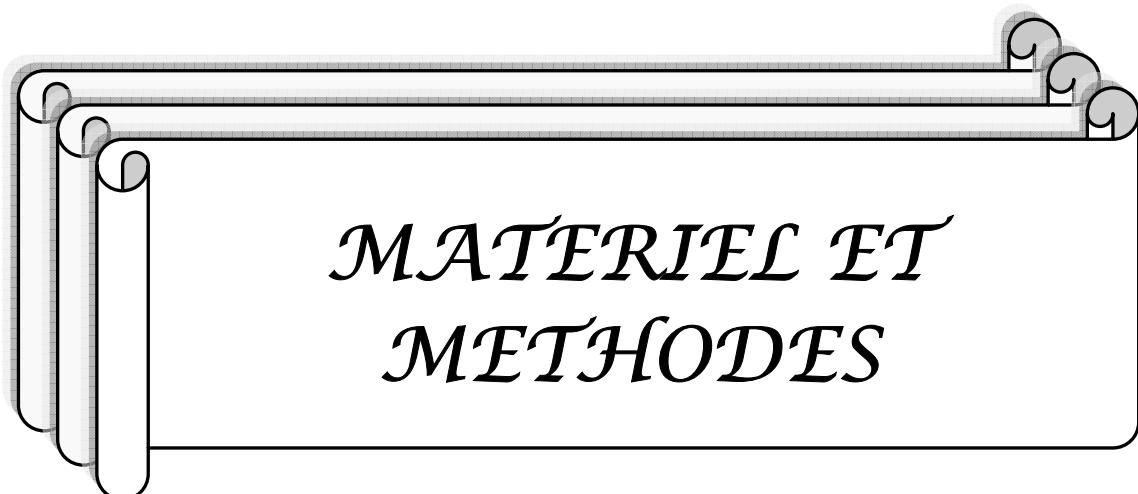


Au cours des dernières décennies, *Pseudomonas aeruginosa* s'est imposé comme un pathogène hospitalier très important, du fait de la fréquence et de la gravité des infections causées. C'est un bacille à Gram négatif rustique, ubiquitaire, saprophyte et naturellement résistant aux antibiotiques. Son réservoir naturel et permanent consiste en des réservoirs hydriques environnementaux, dans lesquels cette espèce et les espèces apparentées vivent en société polymicrobienne indépendante de l'homme [1]. *P.aeruginosa* se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes situations environnementales, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques, et par la multiplicité de ses facteurs de virulence qui déjouent les défenses de l'hôte et permettent le développement d'infections sur des terrains prédisposés [2].

Au sein du milieu hospitalier, les nombreux facteurs de virulence de *P.aeruginosa* s'expriment préférentiellement dans les services de réanimation avec leurs patients souvent immunodéprimés et soumis aux procédures invasives, où cette espèce est responsable d'environ 18% des infections nosocomiales contre seulement 4 à 6% dans les services de médecine et de chirurgie [3,4]. Dans les services de soins intensifs, cette bactérie joue un rôle majeur dans les infections broncho-pulmonaires et à un degré moindre dans les infections urinaires et les bactériémies [5,6]. Ainsi, *P.aeruginosa* est responsable d'environ 20% des bronchopneumopathies chez les patients ventilés (VAP) et la mortalité liée aux VAP à *P.aeruginosa* est plus importante (60 à 70%) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%) [6]. Les infections à *P.aeruginosa* possèdent en effet un pronostic sévère, la mortalité moyenne se situe à 35%, mais dépasse 50% dans les états septiques graves et les pneumopathies. Cette gravité est liée en grande partie à la résistance aux antibiotiques de cette espèce, laissant aux cliniciens un choix limité d'antibiotiques efficaces [7].

Ce travail se fixe comme objectif de faire le point sur les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'infection nosocomiale à *P.aeruginosa* au sein du service de réanimation polyvalente de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, de définir l'état actuel de la sensibilité aux antibiotiques de cette bactérie et de confronter nos résultats aux

données de la littérature afin d'adapter notre comportement et tirer bénéfice de l'expérience d'autres équipes.



*MATERIEL ET
MÉTHODES*

Notre travail est une étude rétrospective descriptive, réalisée au service de réanimation polyvalente (capacité de 08 lits) de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (HMA), dont la phase d'inclusion s'est déroulée entre le 01 Janvier 2007 et le 30 juin 2008.

✓ **PATIENTS:**

• **Critères d'inclusion:**

Parmi les IN à *Pseudomonas*, nous avons inclus uniquement les IN à *P.aeruginosa*, puisque parmi les *Pseudomonas* et apparentés, celui ci représente la principale espèce impliquée dans les infections nosocomiales largement devant *Stenotrophomas maltophilia* et *Burkholderia cepacia* en termes de fréquence et de gravité. Ainsi, ont été inclus dans notre étude tous les patients ayant été hospitalisés pendant plus de 48 heures dans le service de réanimation, et qui ont présenté une infection nosocomiale à *P.aeruginosa*, seule ou associée à d'autres germes.

• **Critères de non-inclusion:**

Ont été exclu de notre étude:

- Les patients pour lesquels un isolement de *P.aeruginosa* a été fait dans les 48 Premières heures de leur séjour en réanimation;
- Les patients présentant une colonisation à *P.aeruginosa* sans signes réels d'infection;
- Les patients dont les dossiers sont inexploitables.

✓ **METHODES:**

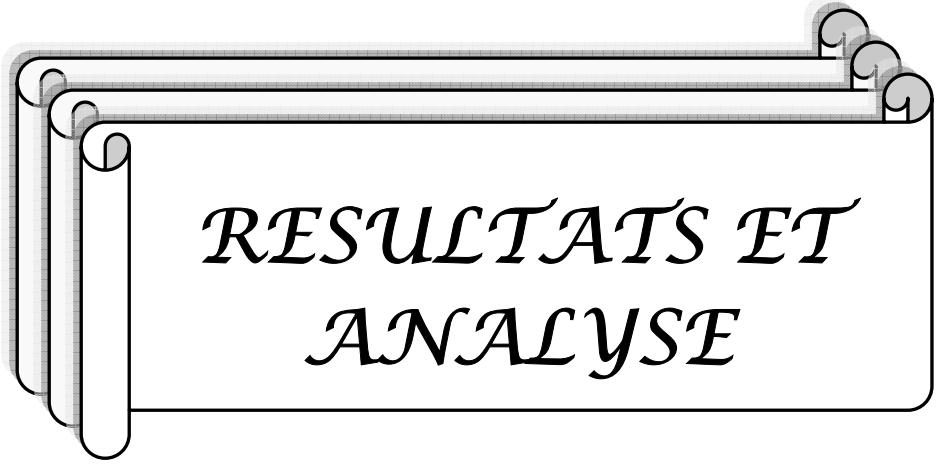
Les données ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers médicaux des patients.

Les critères utilisés pour le diagnostic des infections nosocomiales sont ceux des « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales-deuxième édition, 1999 » [8].

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie « annexes I ». Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient les données démographiques, les données cliniques, les données paracliniques, les données thérapeutiques et les données évolutives.

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes ou en pourcentage.

Enfin, nous avons réalisé une revue de la littérature, et comparé nos résultats, à chaque fois que cela était possible, aux données déjà publiées. La recherche bibliographique a été faite à l'aide du moteur de recherche PubMed, en utilisant comme mots-clés « *Pseudomonas*; Nosocomial infection; Intensive care units; Antibiotic susceptibility; Multidrug-resistant bacteria ». D'autres ressources bibliographiques référencées ont également été consultées.



*RESULTATS ET
ANALYSE*

I APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE:

Parmi les 640 patients hospitalisés au service de réanimation de l'HMA entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 30 juin 2008, 39 patients soit 6% ont présenté au moins un épisode d'IN à *P.aeruginosa*, ce qui correspond à 4cas/100 patients hospitalisés/an.

Nous n'avons pas noté d'épidémie à *P.aeruginosa* durant la période de l'étude.

Les épisodes d'infection, au nombre de 44, se répartissaient (figure1) en : pneumopathies (n=18; 41%), bactériémies (n=11; 25%), infections urinaires (n=6; 14%), ISO (n=6; 14%), Infections sur cathéter veineux central (n=2; 4%) et infection cutanée d'escarre (n=1; 2%).

3 patients ayant une pneumopathie à *P.aeruginosa* et 2 patients présentant une IUN due à ce même germe ont présenté également secondairement une bactériémie à *P.aeruginosa*.

L'âge moyen des patients de notre série est de 51,3 ans (avec des extrêmes allant de 24 à 76 ans).

Les patients inclus étaient: 30 hommes (77%) et 9 femmes (23%) (figure 2), soit un sex-ratio de 3,3.

Les différents motifs d'hospitalisation en réanimation sont représentés dans le tableau I et sont dominés par les traumatismes (30,7%) et la période post-opératoire (20,5%).

13 patients (33%) ont été transférés au service de réanimation à partir de services chirurgicaux, 11 patients (29%) à partir de services médicaux, et 15 patients (38%) provenaient du service des urgences.

Tous les épisodes d'infection à *P.aeruginosa* de notre série ont été tardifs et sont survenus au delà du cinquième jour d'hospitalisation en réanimation. Le délai moyen d'hospitalisation avant qu'un prélèvement clinique ne se révèle positif était de 9 jours (extrêmes allant de 5 à 18 jours).

Tableau I : Motifs d'hospitalisation (MDH) des patients

MDH	Nombre de cas	Pourcentage%
Suites post opératoire (chirurgie digestive)	4	10,2
Suites post opératoire (chirurgie orthopédique)	2	5,1
Suites post opératoire (neurochirurgie)	1	2,5
(Suites post opératoire) (urologie)	1	2,5
Pneumopathies	6	15,3
Polytraumatismes	6	15,3
Traumatismes crâniens isolés	5	12,8
AVC	3	7,6
Décompensation aigue d'IRC	4	10,2
Acidocétose diabétique	3	7,60
Traumatisme du rachis	2	5,1
Pyothorax	1	2,5
polyradiculonévrite	1	2,5

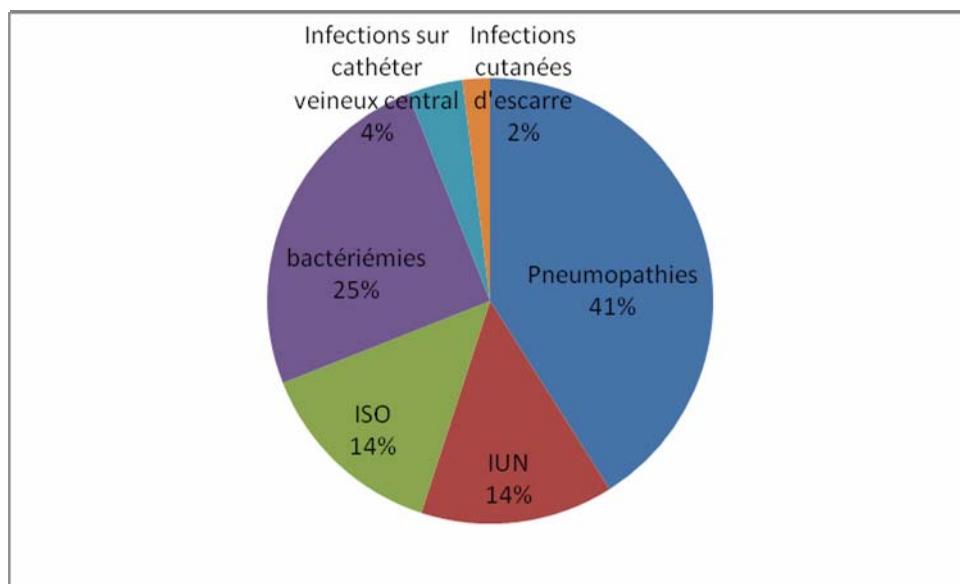


Figure 1: Répartition des sites de l'IN à *P.aeruginosa*

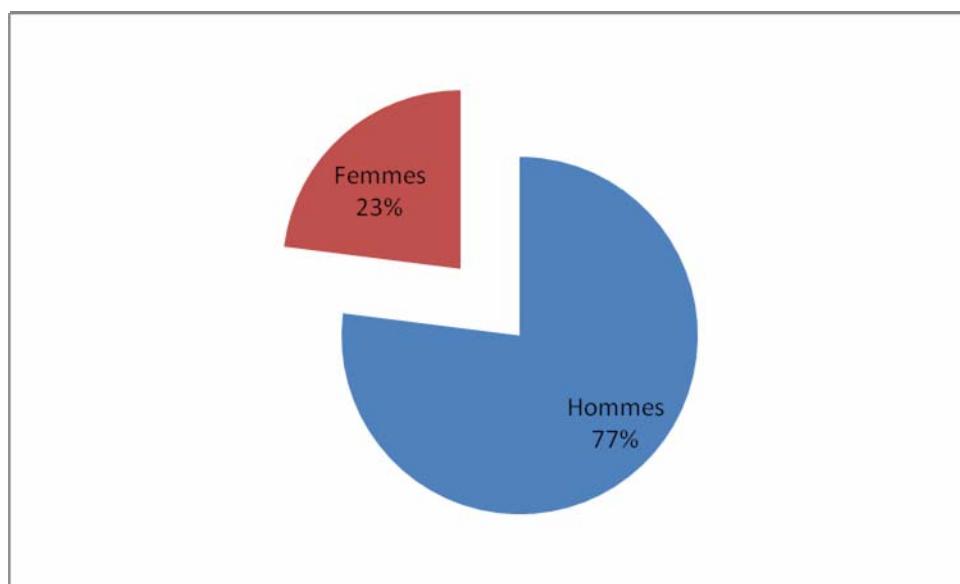


Figure 2: Répartition des patients selon le genre

II Aspects cliniques de l'IN à *P.aeruginosa* :

1 – Pneumopathies nosocomiales à *P.aeruginosa*:

1.1. Fréquence:

Parmi les 39 patients inclus dans l'étude, 18 patients soit 46% ont présenté un épisode de pneumonie nosocomiale à *P.aeruginosa*.

Tous ces patients étaient sous ventilation mécanique depuis au moins 72 heures.

1.2. Caractéristiques des patients et facteurs de risque:

11 patients (61,1%) étaient hypertendus, 7 patients (38,8%) étaient diabétiques, 9 patients (50%) étaient tabagiques, 2 patients (11,1%) avaient une BPCO et 4 patients (22,2%) avaient reçu une antibiothérapie dans les 30 jours précédents: il s'agissait d'une Ciprofloxacine dans 2 cas, et d'une Amoxicilline dans 2 autres cas.

2 patients (11,1%) avaient été hospitalisés en réanimation dans les 30 jours précédents.

Le nombre de jour de ventilation mécanique est en moyenne de 15 jours avec des extrêmes allant de 9 à 27 jours.

En dehors du nombre de jours de ventilation mécanique, aucun des paramètres cliniques recensés au moment du diagnostic ne permettait d'évoquer spécifiquement une PAVM à BMR.

La température était en moyenne de l'ordre de 38,5°C (extrêmes allant de 38°C à 40°C).

Le taux des leucocytes était en moyenne de l'ordre de 14 000/mm³ (entre 11400 et 21200/mm³).

La CRP moyenne était de l'ordre de 52 mg/l (entre 26 et 221 mg/l).

Le polymicrobisme a été noté chez 3 patients (16,6%). Il s'agissait du *Candida Albicans* dans 1 cas, de *Proteus mirabilis* dans un cas, et d'*Acinétobacter baumani* chez un autre patient.

Les autres facteurs de risque de PAVM à *P.aeruginosa* identifiés dans la littérature et retrouvés chez nos patients sont représentés dans le tableau II.

Tableau II : Facteurs de risque de PAVM à *P.aeruginosa*

Facteurs de risque de PAVM à <i>P.aeruginosa</i>	Effectifs	Pourcentage
Cathéter central > 48 heures	17	95%
Nutrition parentérale	5	27,7%
Post-opératoire	5	27,7%
Défaillance multiviscérale	5	27,7%
Coma	3	16,6%
SDRA	2	11,1%
Trachéotomie	1	5,5%

1.3. Evolution :

3 patients (16,6%) ont présenté secondairement une bactériémie à *P.aeruginosa*. Ces 3 patients sont tous décédés.

Chez les patients qui ont guéri de la PAVM à *P.aeruginosa*, nous n'avons pas noté de rechute de la pneumonie.

Au total, 6 patients présentant une PAVM à *P.aeruginosa* sont décédés, soit une mortalité de 33,3%.

2. Bactériémies nosocomiales à *P.aeruginosa* :

2.1. Fréquence et facteurs de risque des bactériémies nosocomiales à *P.aeruginosa* :

Parmi les 44 épisodes d'IN à *P.aeruginosa* de notre étude, 11 soit 25% correspondent à des bactériémies, soit 11,5 cas/1000 patients hospitalisés/an (tableau III).

Tableau III : Incidence de la bactériémie à *P.aeruginosa* dans notre étude

	Nb de patients ayant présenté une bactériémie nosocomiale à <i>P.aeruginosa</i>	Nb total de patients hospitalisés durant la période de l'étude	Incidence (Nb de cas /1000 patients hospitalisés/an)
Service de réanimation de l'HMA	11	640	11,5

L'âge moyen de nos patients était élevé: 54,3 ans (extrêmes allant de 45 à 76 ans).

L'analyse des terrains des 11 patients ayant présenté une bactériémie a retrouvé certains facteurs de risque reconnus de bactériémies à *P.aeruginosa* (tableau IV). Ainsi, 36,3% ont reçu une antibiothérapie dans les 30 jours précédent l'épisode de bactériémie, 27,3% ont reçu une chimiothérapie, 27,3% ont subi une intervention chirurgical dans les 3 mois précédent l'épisode de bactériémie, 36,3% étaient neutropéniques. Quant aux procédures invasives, 100% étaient porteurs d'un cathéter endovasculaire, 45,5% étaient porteurs d'une sonde urinaire, et 36,3% étaient intubés. Chez les patients ayant reçu une antibiothérapie antérieure, il s'agissait dans 2 cas de l'association Amoxicilline+Acide clavulanique, une Ciprofloxacine dans 1 cas, et chez une autre patiente, il s'agissait d'une Céphalosporine de troisième génération.

La fréquence des pathologies chroniques chez nos patients était comme suit: 45% étaient diabétiques, 18,1% étaient insuffisants rénaux, 1 patient (9%) était cirrhotique, 1 autre patient (9%) était insuffisant cardiaque, 1 patient (9%) était atteint d'une BPCO et 18,1% des patients étaient atteints d'une tumeur maligne. Les localisations étaient: le colon (1 cas), et le sein (1 cas). On n'a pas noté de patients atteints d'hémopathies malignes, ni de VIH, ni de patients transplantés.

Tableau IV: Différentes comorbidités et facteurs de risque retrouvés chez les patients qui ont présenté une bactériémie à *P.aeruginosa*.

Comorbidités	Nombre de patients	Pourcentage%
Cancer évolutif	2	18,1%
Diabète	5	45,5%
Tabagisme	5	45,5%
HTA	8	72,7%
Insuffisance rénale (créatinine > 100 µmol/L)	2	18,1%
BPCO	1	9%
Cirrhose du foie	1	9%
Insuffisance cardiaque	1	9%
Traitements ou procédures		
Antibiothérapie < 30 jours	4	36,3%
Chimiothérapie < 30 jours	3	27,3%
Chirurgie < 3 mois	3	27,3%
Cathéter endovasculaire	11	100%
Cathéter urinaire	5	45,5%
Intubation endotrachéale	4	36,3%
Neutropénie < 7 jours	4	36,3%

2.2. Portes d'entrée de la bactériémie :

Les portes d'entrée étaient urinaires dans 2 cas (18,1%), pulmonaires dans 3 cas (27,3%), bilio-digestives dans 3 cas (27,3%), et non retrouvées dans 3 cas (27,3%) (Figure3)

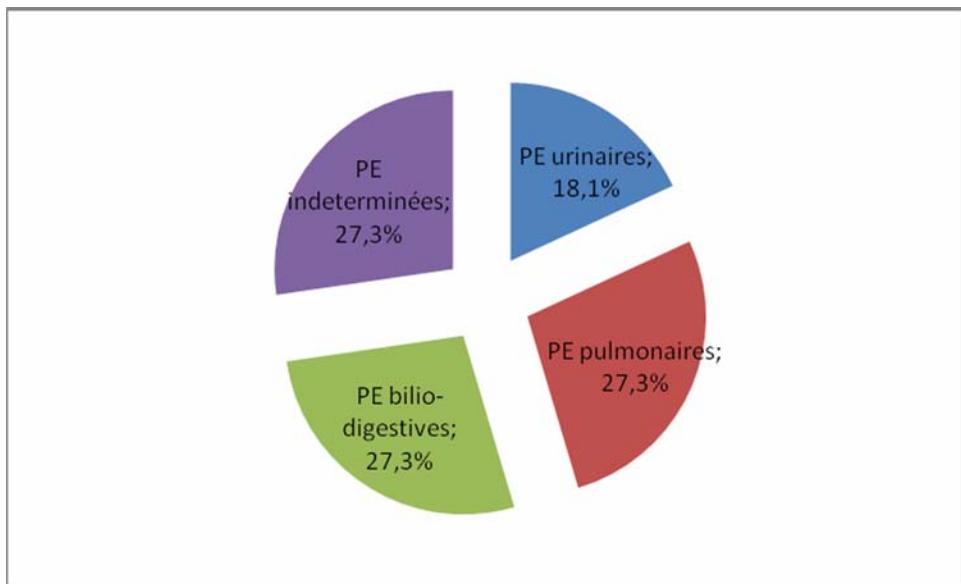


Figure 3: Répartition des portes d'entrée des bactériémies à *P.aeruginosa*

2.3. Caractéristiques clinico-biologiques des patients lors de la bactériémie:

Le tableau clinique était similaire aux bactériémies dues aux autres germes.

Les symptômes et signes retrouvés chez nos patients s'échelonnent entre le sepsis (36,4%), sepsis grave (18,2%), et le choc septique (45,4%).

Le délai moyen entre la date d'entrée à l'hôpital et la première hémoculture positive était de 9 jours avec des extrêmes allant de 5 à 17 jours.

3 patients soit (27,2%) avaient une bactériémie polymicrobienne. Les germes retrouvés étaient: *Escherichia coli* (1cas), *Acinétobacter baumanii* (1cas), *Staphylococcus aureus* (1cas).

2.4. Evolution :

Nous n'avons pas noté de localisations secondaires, ni de récidive de la bactériémie chez les patients survivants.

Sur 11 patients ayant présenté une bactériémie à *P.aeruginosa*, 7 soit 63,6% sont décédés.

3- Autres aspects cliniques de l'IN à *P.aeruginosa*:

3.1. IUN à *P.aeruginosa*:

Parmi les 44 épisodes d'IN à *P.aeruginosa* notés dans notre étude, 6 soit 14% correspondaient à des IUN à *P.aeruginosa*.

5 patients (83,3%) sur 6 étaient de sexe féminin.

Dans 83,3% des cas (5 patients) existait un terrain débilité, essentiellement une insuffisance rénale chez 1 patient (16,6%), et un diabète chez 4 patients (66,6%).

Par ailleurs, tous ces patients étaient sondés (100%). La durée du sondage variait de 6 à 11 jours, avec une durée moyenne de 8 jours.

3 patients (50%) ont reçu dans les 15 jours précédent l'apparition de l'infection urinaire un traitement antibiotique. Celui-ci était à base d'Amoxicilline-Acide clavulanique chez 2 patients, et de Ciprofloxacine chez une autre patiente.

Cliniquement, les signes d'appel étaient représentés par une fièvre $>38^{\circ}\text{C}$ isolée.

2 patients (33,3%) ont présenté secondairement une bactériémie à *P.aeruginosa*, avec une évolution favorable par la suite sous traitement antibiotique, sans localisation secondaire de la bactériémie, ni décès.

L'évolution chez les autres patients était favorable sous traitement antibiotique, sans rechute de l'infection urinaire.

3.2. ISO à *P.aeruginosa* :

Parmi les 44 épisodes d'IN à *P.aeruginosa* observés durant la période de l'étude, 6 soit 14% correspondaient à des ISO.

Les interventions à l'origine d'ISO concernaient le colon (2 cas soit 33,3%), les dérivations bilio-digestives (2 cas, soit 33,3%), une mise en place d'une prothèse totale de hanche (1 cas, soit 16%) et une oesophagectomie (1 cas, soit 16%).

Il s'agissait dans 2 cas (33,4%) d'interventions réalisées en urgence.

Le délai d'apparition de l'infection après l'intervention variait de 5 à 14 jours.

L'analyse des terrains a noté un diabète chez 5 patients (83,3%), une dénutrition chez 2 patients (33,3%) et une insuffisance rénale chez 1 patient (16).

L'évolution a été favorable chez 5 patients. 1 patient est décédé dans un tableau de défaillance multiviscérale.

3.3. ILC à *P.aeruginosa*:

Parmi les 44 épisodes d'IN à *P.aeruginosa* de notre série, 2 soit 4% correspondent à des infections liées à des cathéters veineux centraux.

Le diagnostic a été suspecté chez les deux patients devant la survenue d'une fièvre, associée dans un cas à des signes inflammatoires locaux. Les hémocultures étaient négatives et *P.aeruginosa* a été isolé dans les 2 cas au niveau de la culture de l'extrémité distale du cathéter.

Le site d'insertion du cathéter était jugulaire dans 1 cas et fémorale droit dans l'autre cas.

La durée moyenne du maintien du cathéter était de l'ordre de 5 jours.

Un des deux patients était diabétique.

On retrouve chez les deux patients une notion de prise d'Amoxicilline dans les 15 jours précédents.

L'évolution a été favorable chez les 2 patients après retrait du cathéter et adaptation du traitement antibiotique.

3.4. Infections cutanées à *P.aeruginosa*:

Il s'agissait dans notre étude d'une infection d'escarre, ayant survenue chez un homme de 66 ans, diabétique sous insuline, hypertendu, tabagique (chiffré à 46 paquet-année), opéré pour un adénocarcinome colique. Les suites de l'intervention ont été marquées par la survenue

d'une péritonite post opératoire, ayant nécessité la reprise chirurgicale. Du fait du décubitus prolongé apparaît après l'intervention une escarre sacrée, creusante, avec réaction inflammatoire et syndrome septique. Le prélèvement bactériologique local révèle la présence d'un *P.aeruginosa*. L'excision chirurgicale associée à un traitement antibiotique à base d'Imipénème et aux pansements quotidiens de la plaie a permis une évolution locale satisfaisante.

III. SENSIBILITE DE *P.AERUGINOSA* AUX ANTIBIOTIQUES :

L'étude de la sensibilité des souches aux antibiotiques testés a permis de dresser le tableau suivant (Tableau V) et les figures 4-18. Pour chaque antibiotique, il est donné le pourcentage des souches sensibles, intermédiaires et totalement résistantes.

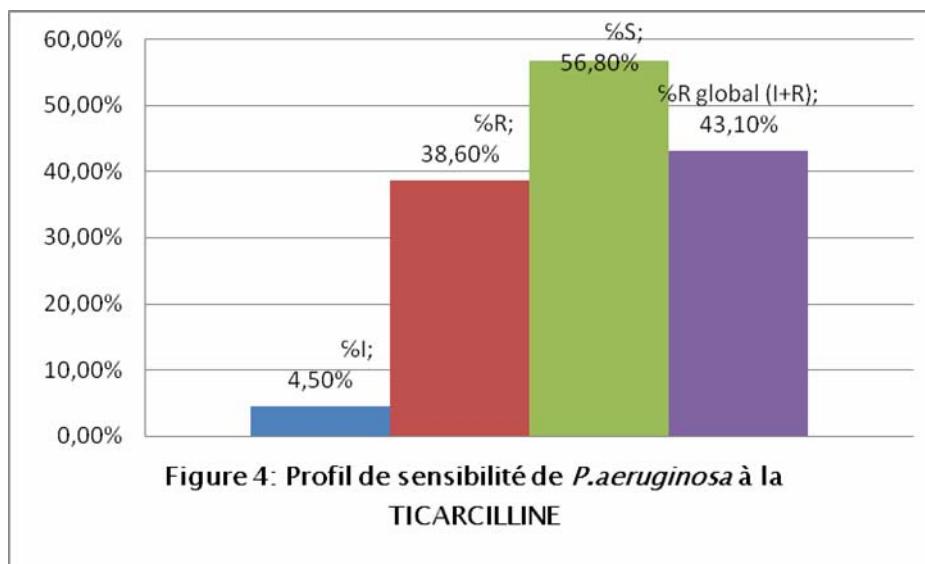
Tableau V: Répartition des 44 souches isolées dans notre série en fonction de la sensibilité aux antibiotiques

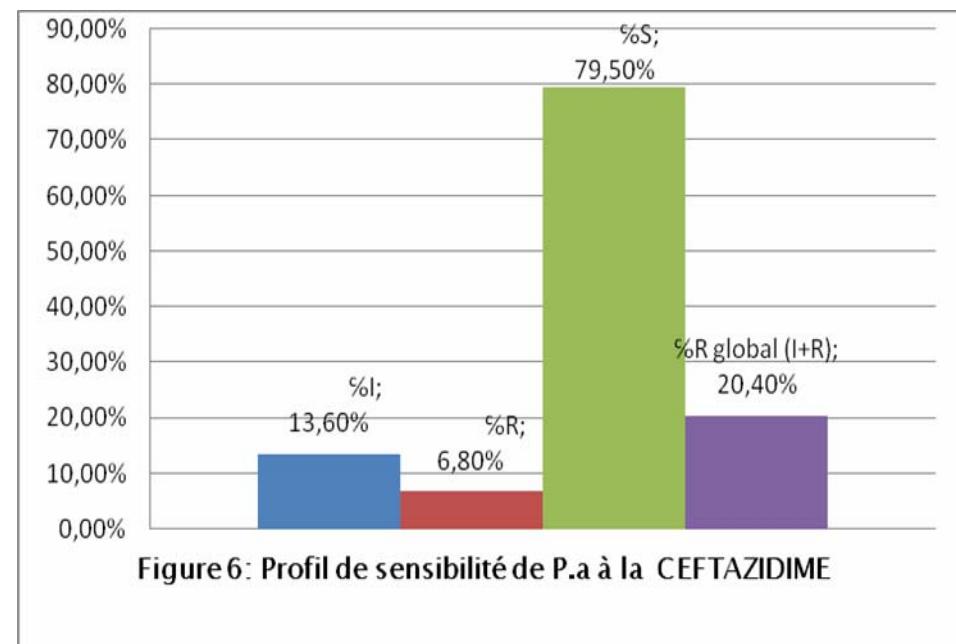
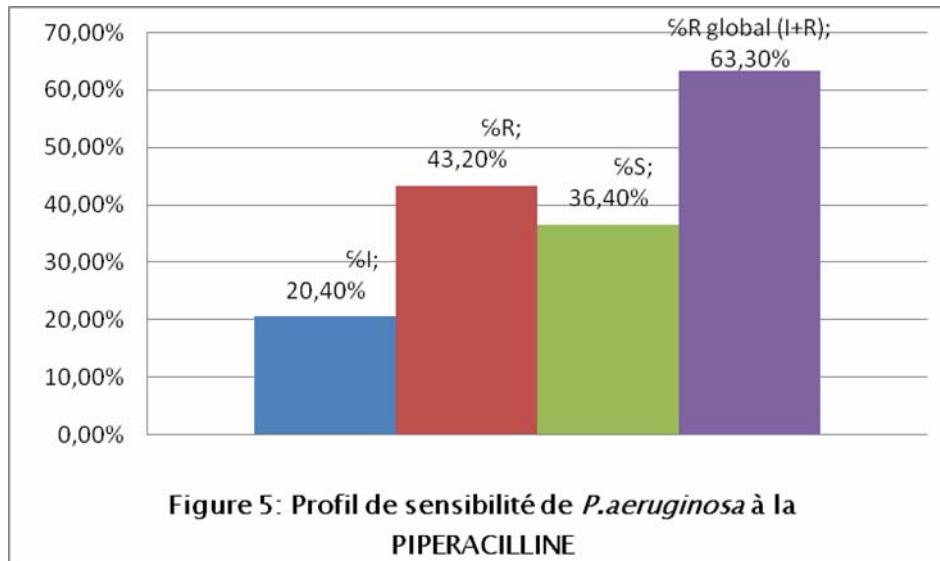
Antibiotiques	%I	%R	%S	%R global (I+R)
TICARCILLINE	n=2 (4,5%)	n=17 (38,6%)	n=25 (56,8%)	43,1%
PIPERACILLINE	n=9 (20,4%)	n=24 (54,5%)	n=11 (25%)	74,9%
CEFOXITINE	n=0 (0%)	n=44 (100%)	n=0 (0%)	100%
CEFOTAXIME	n=0 (0%)	n=44 (100%)	n=0 (0%)	100%
CEFTAZIDIME	n=6 (13,6%)	n=3 (6,8%)	n=35 (79,5%)	20,4%
CEFSULODINE	n=2 (4,5%)	n=8 (18,1%)	n=34 (77,2%)	22,6%
CEFEPIME	n=8 (18,1%)	n=15 (34%)	n= 21 (47,8%)	52,1%
AZTREONAM	n= 9 (20,4%)	n=19 (43,2%)	n=16 (36,4%)	63,3%
IMIPENEME	n=1 (2,7%)	n=3 (6,8%)	n=40 (91%)	9,5%
GENTAMICINE	n=8 (18,1%)	n=21(47,7%)	n=15(34%)	65,8%

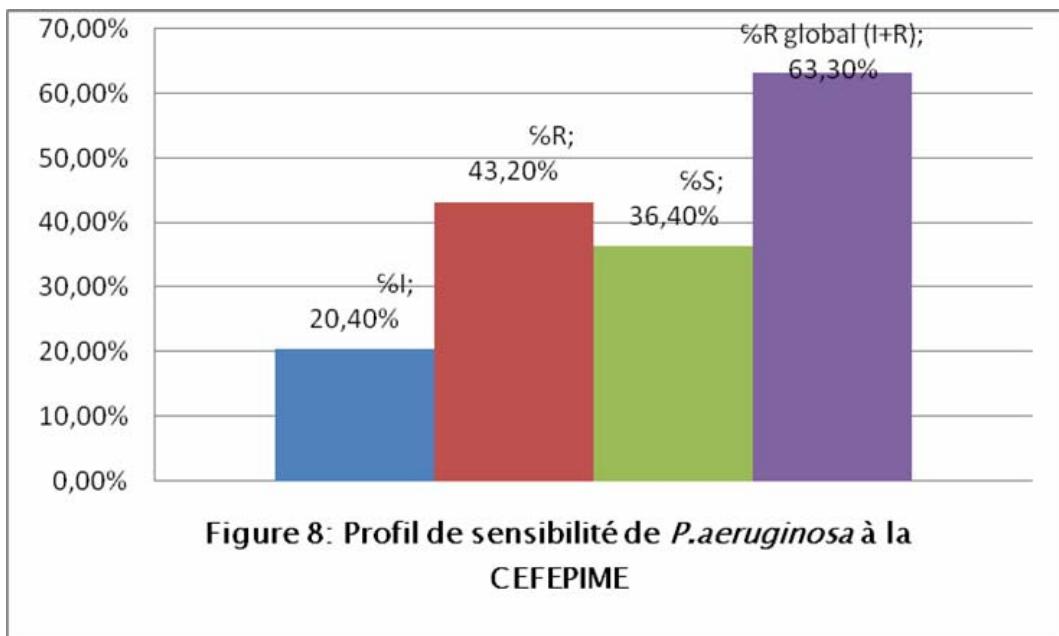
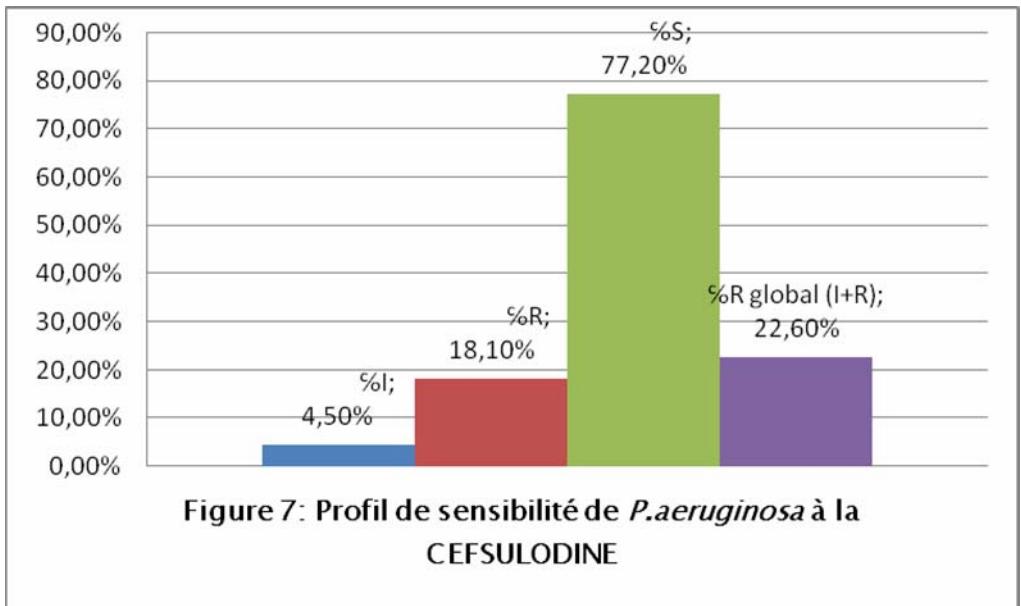
TOBRAMYCINE	n=3 (6,8%)	n=4 (9%)	n=37 (84%)	15,8%
AMIKACINE	n=2 (4,5%)	n=3 (6,8%)	n=39 (88,6%)	11,3%
NETILMICINE	n=12 (27,2%)	n=4 (9%)	n=28 (63,6%)	36,2%
CIPROFLOXACINE	n=0 (0%)	n=6 (13,6%)	n=38 (86,3%)	13,6%
LEVOFLOXACINE	n=0 (0%)	n=20 (45,4%)	n=24 (54,5%)	45,4%
FOSFOMYCINE	n=0 (0%)	n=26 (59,1%)	n=18 (40,9%)	59,1%
COTRIMOXAZOLE	n=0 (0%)	n=44 (100%)	n=0 (0%)	100%
COLISTINE	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=44 (100%)	0%

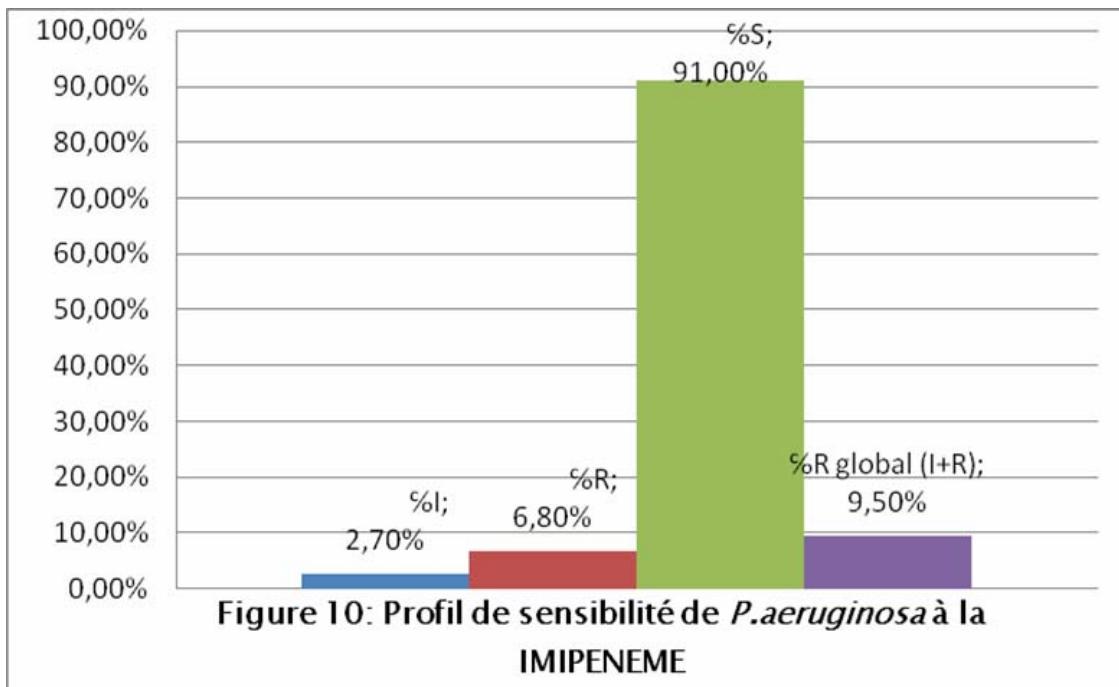
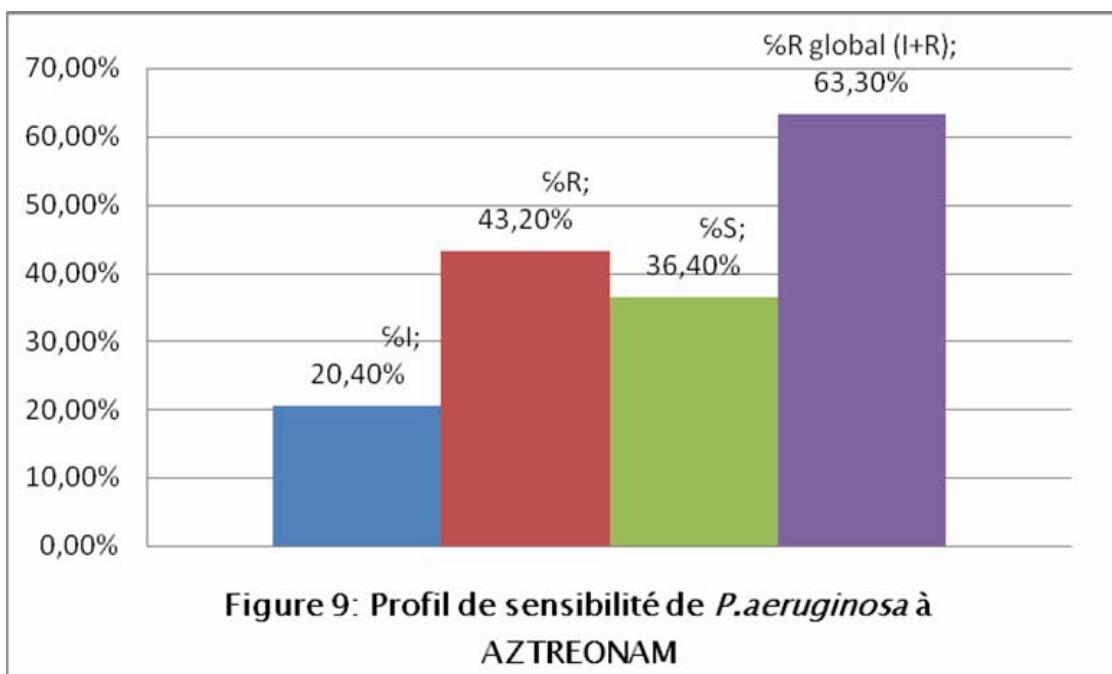
L'analyse des antibiogrammes montrent que parmi les antibiotiques testés, la Ceftazidime, l'Imipénème, et l'Amikacine possèdent le taux de résistance le plus faible.

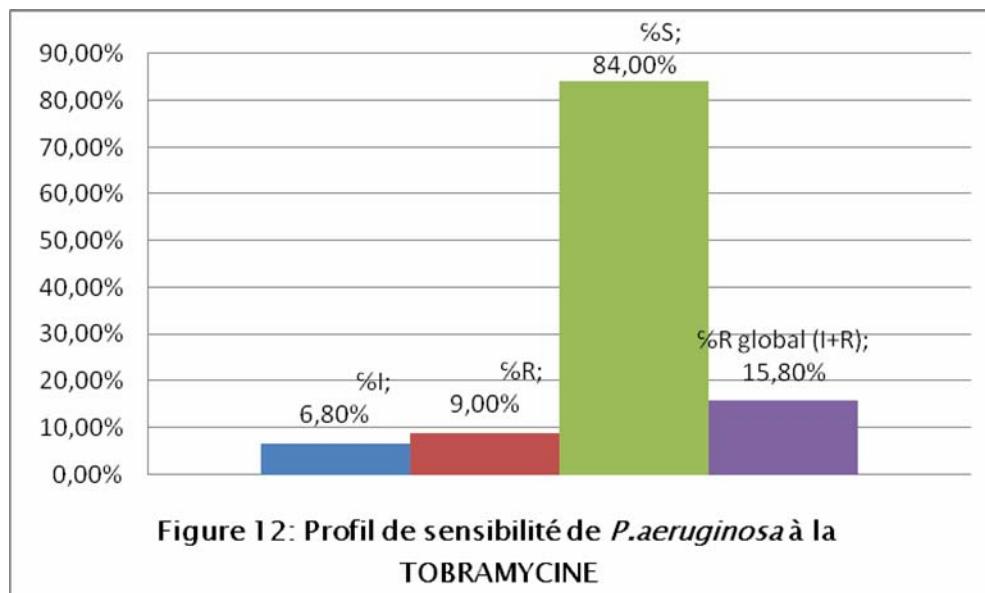
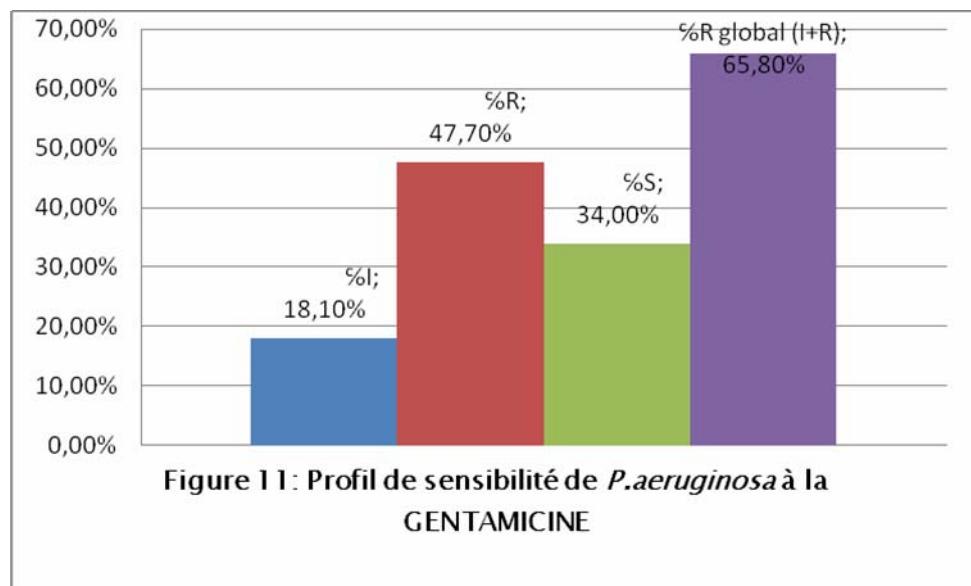
Les sérotypes de *P.aeruginosa* n'ont pas été renseignés par les microbiologistes.

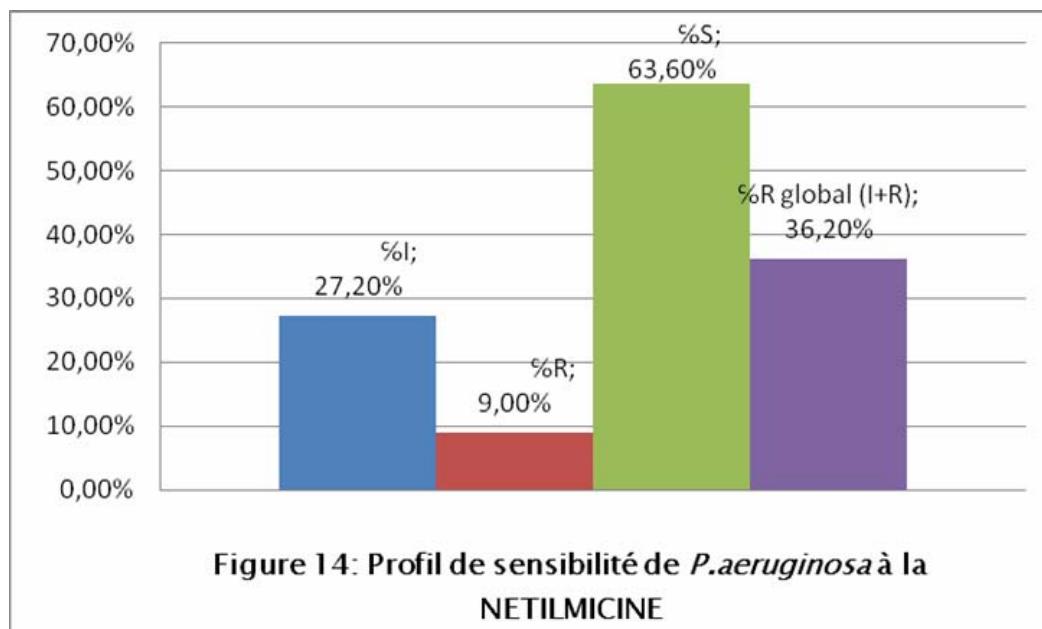
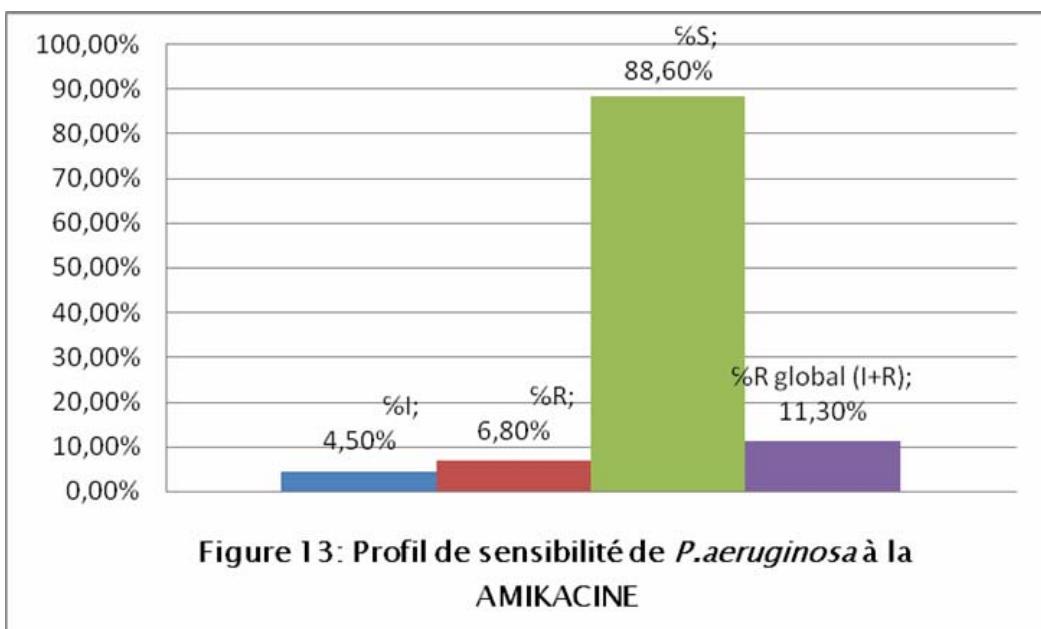


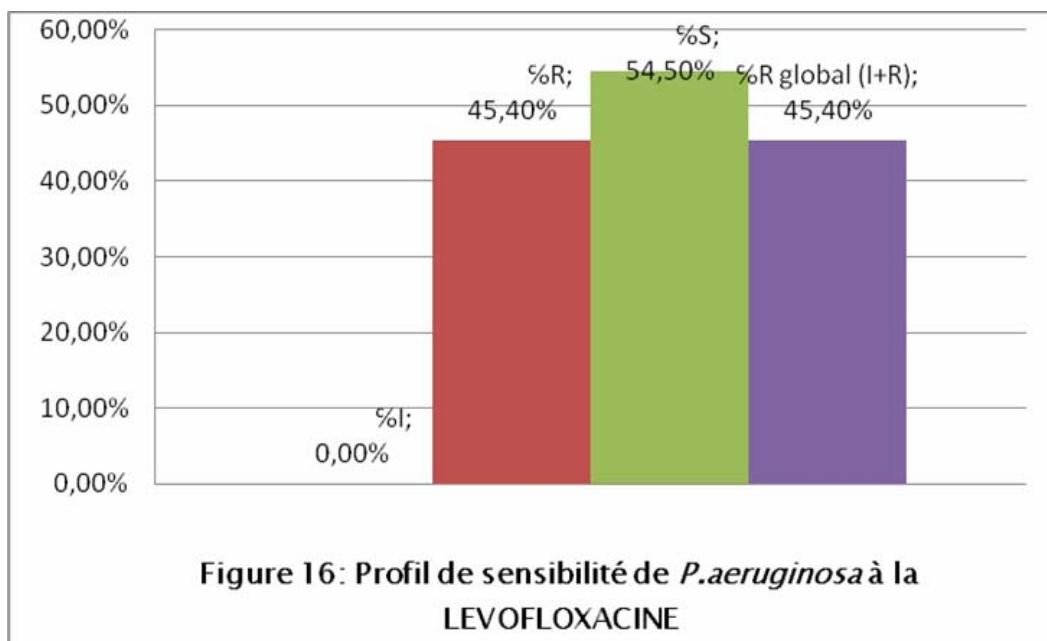
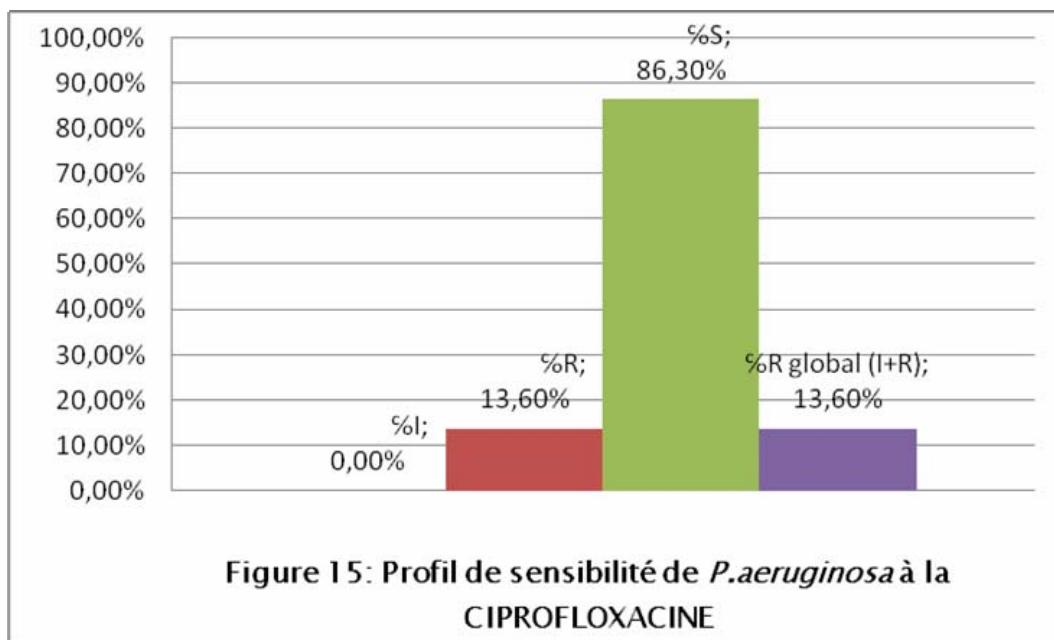


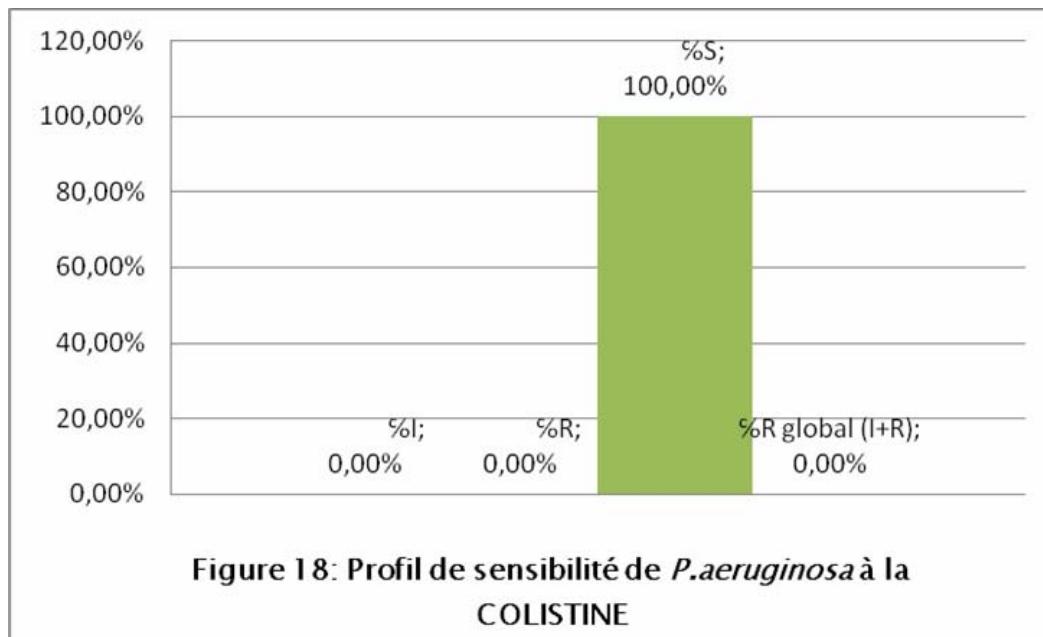
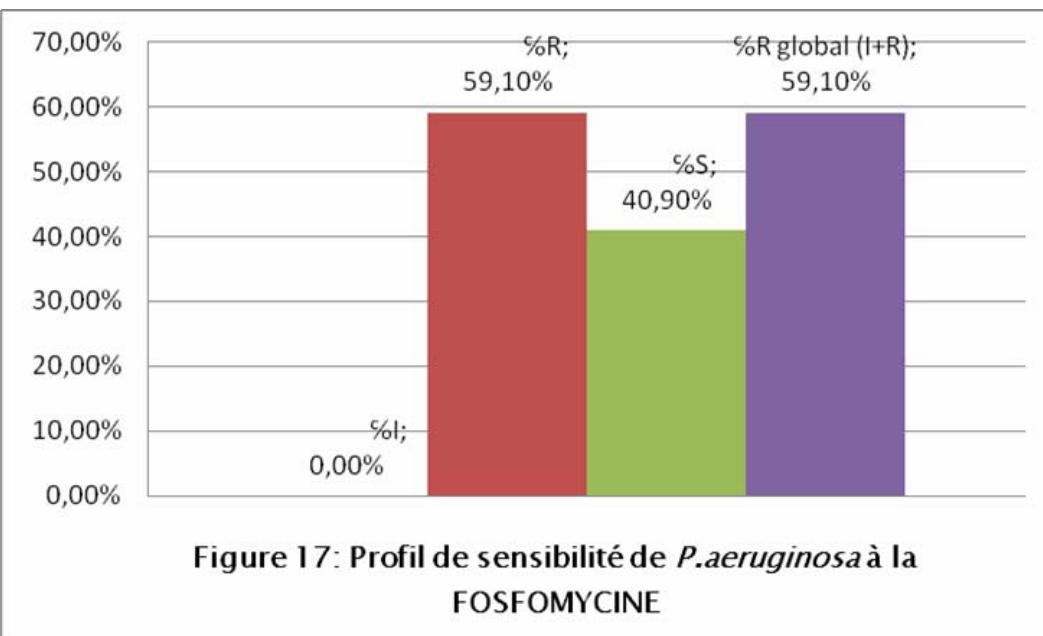












IV TRAITEMENTS DES INFECTIONS A *P.AERUGINOSA* :

Tous les patients de notre étude ont reçu une antibiothérapie pendant l'épisode de l'infection.

L'antibiothérapie empirique était adaptée chez 15 malades, soit 38,5%.

L'antibiothérapie définitive adaptée était à base de :

➤ La bithérapie dans **26 cas (66,7%)** :

- Imipénème+Amikacine : 12 cas soit 30,8%
- Céftazidime+Amikacine : 7 cas soit 18%
- Céftazidime+Ciprofloxacine : 4 cas soit 10,2%
- Ciprofloxacine+Amikacine : 3 cas soit 7,7%

➤ La trithérapie dans **13 cas (33,3%)** :

- Imipénème+Amikacine+Colimycine : 5cas soit 12,9%
- Imipénème+Nétilmicine+Ciprofloxacine : 3 cas soit 7,7%
- Céftazidime+Ciprofloxacine+Amikacine : 3 cas soit 7,7%
- Imipénème+Amikacine+Fluconazole : 1cas soit 2,5% (présence concomitante avec *P.aeruginosa* sur les résultats d'analyse des prélèvements cliniques chez ce patient de *Candidas albicans*).
- Imipénème+Amikacine+Vancomycine : 1cas soit 2,5% (présence concomitante avec *P.aeruginosa* sur les résultats d'analyse des prélèvements de *Staphylococcus aureus*).

La répartition des régimes thérapeutiques définitifs est représentée dans la figure 19.

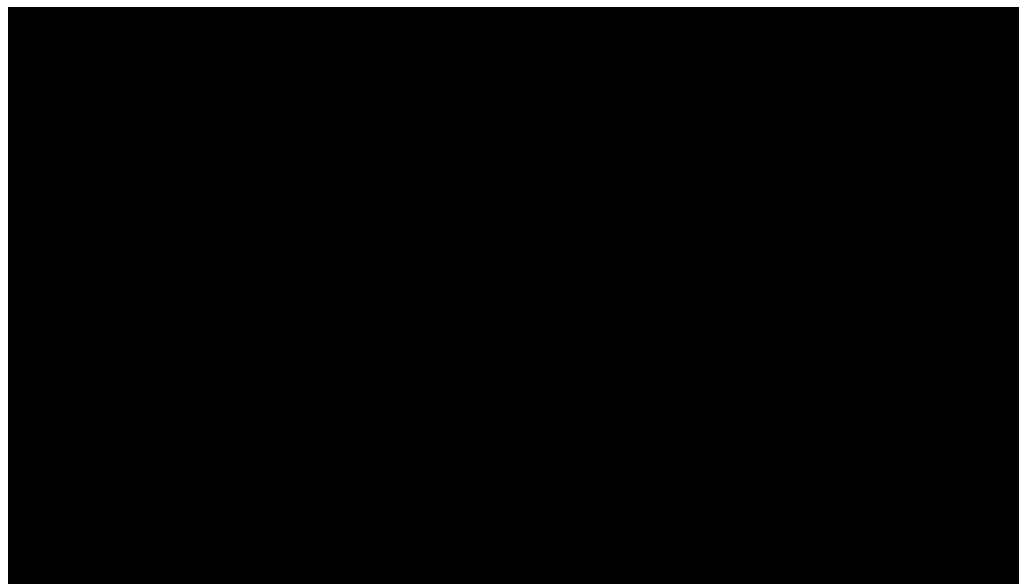


Figure 16: Répartition des régimes thérapeutiques définitifs

Au total, 22 patients soit 56,4% ont reçu une carbapénème (Imipénème), 14 patients soit 35,9% ont reçu une C3G (Ceftazidime), 35 patients soit 89,7% ont reçu un aminoside (Amikacine ou Nétilmicine), 13 patients soit (33,3%) une fluoroquinolone (Ciprofloxacine).

La durée moyenne de prescription de l'antibiothérapie (évaluée chez 33 malades qui ont survécu après 5 jours de traitement) était de 10 jours (6 à 15 jours).

V L'EVOLUTION GLOBALE:

Au total, sur 39 patients ayant présenté une IN à *P.aeruginosa*, 14 soit 36% sont décédés.

Les causes de décès ont été difficiles à apprécier dans notre étude, vu que cette donnée manquait fréquemment sur les dossiers des patients.

La durée d'hospitalisation en réanimation chez les survivants variait entre 8 et 29 Jours, avec une durée moyenne de 15 jours.



DISCUSSION

I PSEUDOMONAS AERUGINOSA : RAPPELS BACTERIOLOGIQUES

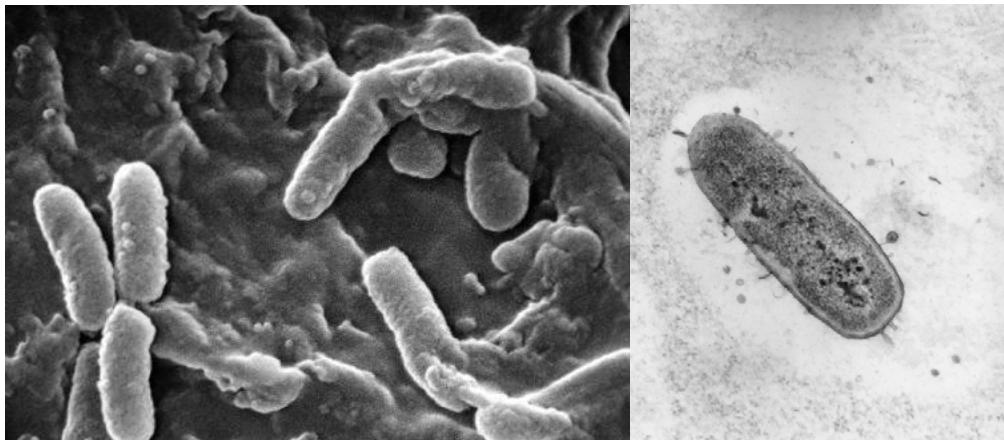


Figure 20: *P.aeruginosa* au microscope électronique à balayage [9]

1- Historique:

L'espèce bactérienne *P.aeruginosa* du latin *aeruginosus* (couvert de rouille), autrefois appelé « bacille pyocyanique », du grec *puon* (pus) et *kuanos* (bleu foncé), a été découverte en 1882 par un pharmacien militaire français, A Gessard. La création du genre *Pseudomonas* remonte à Migula (1900), et *P.aeruginosa* en est l'espèce la plus connue, la plus répandue et la plus pathogène [2].

2- Taxonomie:

P.aeruginosa appartient au genre *Pseudomonas* dans la famille des *Pseudomonadaceae*. La position phylogénétique de cette bactérie appartient aux eubactéries, à la classe des protéobactéries qui regroupe un grand nombre de bactéries à Gram négatif aérobies ou anaérobies facultatives [2]. Les techniques de PCR, basées sur l'analyse des séquences ribosomales 16S de l'ADN (ADNr) [10], ont permis de classer d'autres genres renfermant des espèces autrefois placées dans le genre *Pseudomonas*, comme le transfert de *P.maltophilia* au

genre *Xanthomonas* [11]. Bien que la taxonomie du genre *Pseudomonas* ait progressé de façon constante grâce aux techniques de biologie moléculaire, l'identification de l'espèce n'indique pas souvent sa phylogénie précise [12].

3- Caractéristique du germe :

Chef de fil des bacilles à Gram négatif non fermentants (BGNnF), *P.aeruginosa* est un bacille à Gram négatif, aérobio, en forme de bâtonnet, long de 1 à 3 µm, mobile grâce à un flagelle polaire. C'est une bactérie ubiquitaire, répandue dans les sols humides (eau, égouts) et les végétaux, où elle vit à l'état saprophyte. Sensible à la dessiccation, *P.aeruginosa* est capable d'une très grande adaptabilité nutritionnelle et métabolique, qui lui permet de survivre dans un environnement hostile. Il élabore de nombreux produits métaboliques grâce auxquels il assure des fonctions utiles comme la décontamination des sols, la protection des plantes, la sécrétion d'antibiotiques (mupirocine), ou au contraire néfastes, comme agent pathogène opportuniste. *P.aeruginosa* fait partie de la flore physiologique de l'homme, au niveau de la peau, du conduit auditif externe, du nasopharynx, du tractus digestif et /ou génital [2].

4- Facteurs de virulence [2] :

Ils existent de nombreux facteurs de virulence structurels expliquant la virulence de *P.aeruginosa* (figure 21):

4.1. Composants de la membrane externe:

–Le lipopolysaccharide (LPS): Déterminant antigénique principal de la membrane externe, très hétérogène, il est constitué d'un socle lipidique, d'un noyau commun, et d'une chaîne polysaccharidique plus ou moins longue. *P.aeruginosa* synthétise un LPS homopolysaccharidique de structure conservée, et un LPS hétéropolymérique dont la structure varie.

Lorsque le LPS est complet, la bactérie est sous sa forme la plus virulente, qui résiste à l'action bactéricide du sérum, inaccessible au complément et protégée de la phagocytose.

Vingt antigènes lipopolysaccharidiques ont été définis, dont 16 sont déterminables par agglutination à l'aide de sérum de lapin, et permettent de définir le sérotype O des souches de *P.aeruginosa*. Ces sérums peuvent être présentés sous forme de pool contenant chacun 4 antisérum et désignés par les lettres A, C, E, et F. Les sérotypes les plus fréquemment isolés sont O : 6 et O : 11. Le sérotype O : 12 est souvent très résistant aux antibiotiques.

Il existe des souches non sérotypables qui sont de type muqueux, non agglutinables ou polyagglutinables.

-Le flagelle: Unique et polaire, il confère sa mobilité à *P. aeruginosa*. Il participe à la virulence, mais aussi à l'adhésion du germe aux cellules épithéliales.

Quelques rares cellules portent plusieurs flagelles polaires.

-Les pili: Filaments fins situés en position polaire, reconnaissant spécifiquement des récepteurs des cellules épithéliales respiratoires et capables de rétraction, conférant à *P. aeruginosa* des caractéristiques d'adhésion et de mobilité par tiraillement lui permettant de se déplacer sur des surfaces solides.

-Les adhésines: Participant à l'adhésion aux cellules épithéliales après que les pili ont réalisé un premier ancrage.

-Les porines: Protéines formant des canaux aqueux permettant le passage de molécules hydrophiles à travers la membrane externe hydrophobe. Leur nombre et leur taille conditionnent la perméabilité aux antibiotiques. La principale est l'OprF. Les porines permettent la pénétration des β -lactamines et leur mutation peut être associée à la résistance.

-L'alginate: La production d'alginate réalise un biofilm qui favorise l'adhésion, et protège la bactérie de la phagocytose, des anticorps, du complément et de l'action des antibiotiques. Les bactéries qui le produisent ne sont pas sérotypables (diminution de production du LPS).

4.2. Produits diffusibles :

-**Pigments:** Ce sont des **sidérophores**, molécules contenant du fer synthétisé à partir du fer des cellules eucaryotes de l'hôte, et se comportant comme de véritables chélateurs de fer entrant en compétition avec la transferrine (dans le sang) et la lactoferrine (dans les voies respiratoires). Elles ont aussi une action pro-inflammatoire, et interfèrent avec les défenses anti-oxydantes en inhibant la catalase. Elles sont produites dans le milieu extérieur puis récupérées sous forme complexée. Les sidérophores sont au nombre de deux :

-La pyoverdine (jaune vert fluorescent) : elle donne la couleur caractéristique des colonies de *P.aeruginosa*. C'est le plus puissant des deux sidérophores.

-La pyocyanine ou pyochéline (bleu vert).

-Toxines:

-La cytotoxine: Elle détruit la membrane des leucocytes en entraînant la formation de pores et la fuite de granules et d'enzymes lysosomales.

- L'exotoxine A: Elle interfère avec la synthèse protéique, inactive le facteur d'elongation des chaînes peptidiques des eucaryotes, ce qui aboutit à la lyse cellulaire avec lésions tissulaires et à l'invasion bactérienne. Elle participe au caractère systémique de l'infection.

-L'exotoxine S: C'est une enzyme qui dépolarise les filaments d'actine et de vimentine du cytosquelette dans les macrophages. Elle a aussi une action sur l'invasion tissulaire et la dissémination bactérienne.

-Hémolysines :

-La phospholipase C: Enzyme essentielle dans le pouvoir pathogène de *P. aeruginosa*. Elle hydrolyse les phospholipides des membranes des cellules eucaryotes, des hématies, et du surfactant pulmonaire.

-Le rhamnolipide : Il émulsifie les phospholipides des parois membranaires.

–**Protéases** : Elles sont surtout efficaces dans les premières étapes de l'infection, en créant les lésions tissulaires permettant l'implantation de *P.aeruginosa*, mais aussi en inactivant des protéines de défense de l'hôte. Elles comprennent:

–L'élastase B: Elle détruit les jonctions entre les cellules épithéliales et les composants des lames basales des épithéliums. Elle dégrade aussi les anticorps, les protéines du complément, et certaines cytokines.

–L'élastase A: Elle détruit l'élastine et la rend plus vulnérable à l'action de l'élastase B.

–L'élastase D.

–La protéase alcaline: Elle dégrade l'interféron γ et les composants du complément. Son rôle a surtout été décrit dans les lésions oculaires (cornée).

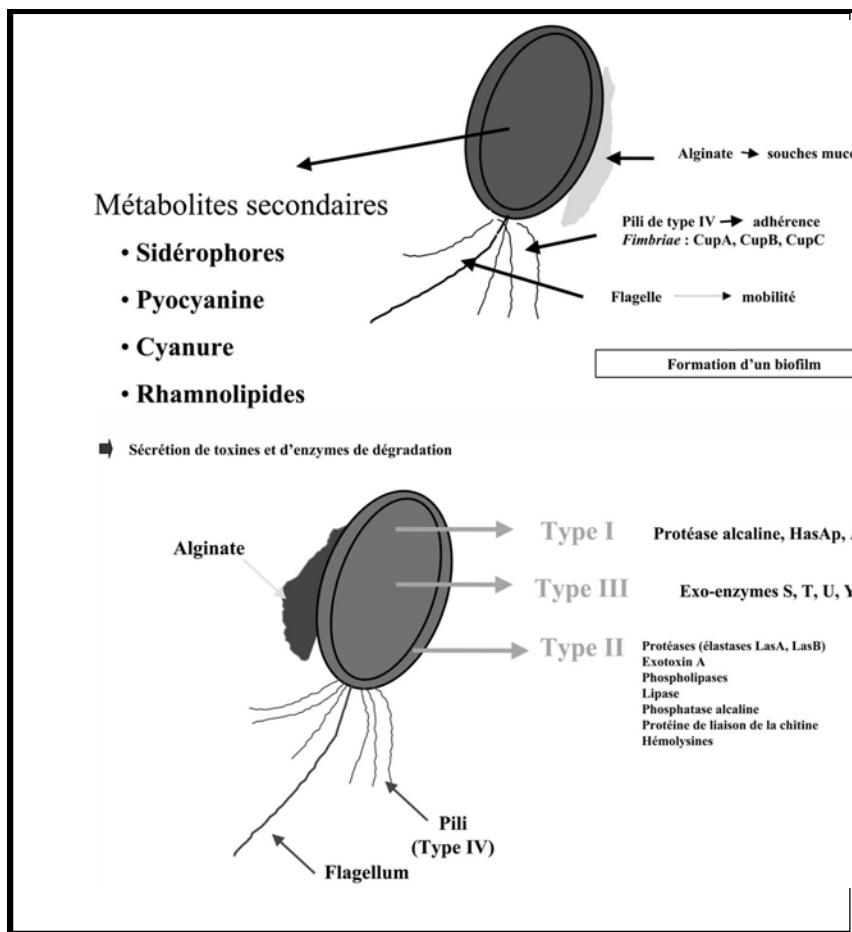


Figure 22: Les facteurs cellulaires et extracellulaires de virulence de *P.aeruginosa* [13].

5- Le « quorum-sensing »(QS):

P.aeruginosa possède, comme plusieurs autres espèces bactériennes, un système de régulation de la virulence dépendant de la densité bactérienne, appelé quorum -sensing (figure 23). Ce système est basé sur la communication entre bactéries via des produits diffusibles appelés acylhomosérines latones (AHL), et il est responsable du passage de la phase de colonisation à la phase d'invasion chez 50% des souches de *P.aeruginosa*. Il a été montré également que le QS inhibe certaines défenses de l'hôte, en inhibant la synthèse de TNF- α et la prolifération lymphocytaire, ou en accélérant l'apoptose des macrophages et des PNN, favorisant ainsi les chances de survie des bactéries. En pathologie, le QS jouerait un rôle dans la dissémination de *P.aeruginosa* notamment pulmonaire, et dans la structuration du biofilm responsable de la persistance de la pneumopathie notamment chez les patients mucoviscidiques. L'inhibition du QS est une nouvelle voie thérapeutique potentielle des infections à *P.aeruginosa*. L'activité des macrolides chez les patients atteints de mucoviscidose pourrait s'expliquer par cette inhibition du QS [14].

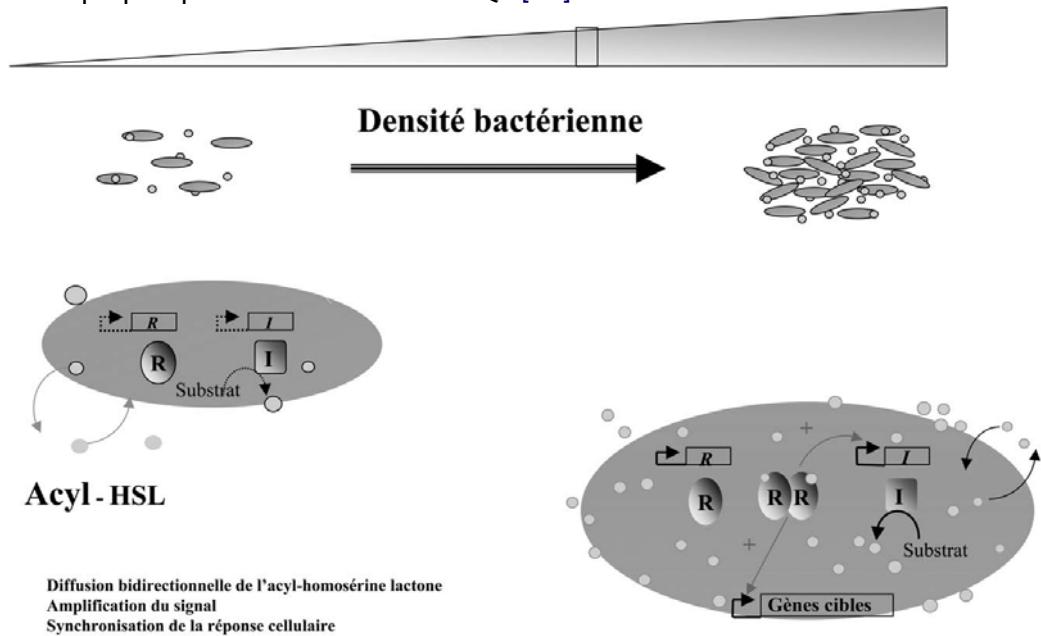


Figure 23: Régulation de la virulence de *P.aeruginosa* par quorum-sensing [13]

6- Marqueurs épidémiologiques :

Certains éléments phénotypiques peuvent servir de marqueurs épidémiologiques en cas d'épidémies à *P.aeruginosa* dans une même structure de soins.

Les marqueurs traditionnels sont :

–Les sérotypes: Définis précédemment

–Les lysotypes: Définis par la sensibilité variable des différentes souches de *P.aeruginosa* à l'effet lytiques des bactériophages.

–Les bactériocinotypes: Liés à la production par *P.aeruginosa* de bactériocines ayant un effet bactériostatique à l'égard d'autres souches.

–Les biotypes: Liés aux capacités de pigmentation, d'hydrolyse de la gélatine d'assimilation de l'arginine.

–Les antibiotypes : Définis par la sensibilité des souches aux antibiotiques, retrouvée à l'antibiogramme.

Cependant, ces marqueurs sont souvent insuffisamment discriminatifs, et des marqueurs plus fiables ont été développés avec l'aide de la biologie moléculaire.

En pratique clinique, c'est la combinaison de ces différents marqueurs qui permet le plus souvent d'affirmer la diffusion épidémique d'une souche de *P.aeruginosa* dans une structure de soins [15].

7- Résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques [2]:

7.1. Spectre naturel de résistance de *P.aeruginosa*:

a- Sensibilité naturelle:

- Sensibilité aux β-lactamines:

P.aeruginosa est sensible aux uréidopénicillines (PIP), carboxypénicillines (TIC), et à certaines C3G : Ceftazidime, Céf épime, 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 *P.aeruginosa*, 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 :

P.aeruginosa 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 :

P.aeruginosa est naturellement sensible à la Colistine, et à la Fosfomycine.

b- Résistance naturelle :

P.aeruginosa possède une membrane externe faiblement perméable, ce qui lui confère une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques (Tableau VI), 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 VI: Antibiotiques naturellement inactifs sur *P.aeruginosa*

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

- Résistance aux β -lactamines :

Elle est liée à plusieurs mécanismes :

-Production d'une céphalosporinase chromosomique inductible AmpC, responsable de la résistance à l'Amoxicilline, et aux C1G, C2G, Cotrimoxazole.

-Faible perméabilité membranaireaux 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 inductible de MexXY-oprM.

- Résistance aux aminosides :

P.aeruginosa est naturellement résistant à la Kanamycine via la production d'une phosphotransférase.

- Résistance aux autres antibiotiques :

P.aeruginosa est naturellement résistant: aux macrolides, aux tétracyclines, à la Rifampicine, au Chloramphénicol, aux sulfamides, aux glycopeptides.

7.2. Mécanismes des résistances acquises de *P.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 Ceftazidime, l'Aztréonam, et l'Imipénème est conservée.

-Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC par mutation d'un gène de régulation: « céphalosporinase déréprimée ».

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) :

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 *P.aeruginosa* (contrairement à *Klebsiella* et *Enterobacter*).

-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 Ceftazidime.

-Mutation de la porinesD2 (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.

b- Résistance acquise aux aminosides :

La résistance aux aminosides concerne par ordre de fréquence décroissante : la Gentamicine, la Tobramycine, la Nétilmicine, et l'Amikacine. La corésistance avec les β -lactamines et les fluoroquinolones est fréquente, surtout pour le sérotype O :12.

Il existe 2 mécanismes différents de résistance aux aminosides :

- Résistance enzymatique : Acquisition d'enzymes plasmidiques inactivatrices des aminosides. Ce sont les aminoacétyltransférases, nucléotidyltransférases, phosphotransférases.
- Imperméabilité : Diminution des mécanismes de transport actif de l'antibiotique dans la bactérie, responsable d'une résistance de bas niveau à tous les aminosides.

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'ADN-gyrase 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.

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 multirésistance aux autres antibiotiques.

7.3. Cas particulier : *P.aeruginosa* multi-résistant (MDR) :

La définition d'une souche multirésistante est variable dans la littérature : Résistance à plus de 2 classes d'antibiotiques anti-pyocyanique [16], ou résistance à tous les antibiotiques

anti-*P.aeruginosa* parmi : Pipéracilline, Ticarcilline, Ceftazidime, Céf épime, Aztréonam, carbapénèmes, Ciprofloxacine, et aminosides [17]. Dans ce dernier cas, la notion de « panrésistance » est préférée par certains auteurs [16].

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 [16]. Ce sont le plus souvent des souches nosocomiales, mais certaines souches communautaires sont exceptionnellement décrites [17].

L'isolement d'un *P.aeruginosa* MDR est souvent précédé de l'isolement quelques semaines ou mois auparavant d'une souche sensible aux antibiotiques [18].

8- Perspectives de recherche :

Le séquençage du génome de *P. aeruginosa* a confirmé sa richesse exceptionnelle en gènes de régulation : Plus de 8 % des gènes qu'il comporte sont des gènes de régulation. L'expression de ces gènes fait l'objet d'analyses approfondies grâce aux nouvelles techniques des puces à ADN. La complexité de son fonctionnement ouvre de multiples perspectives d'intervention pouvant déboucher sur des thérapeutiques nouvelles. Des inhibiteurs du QS sont d'ores et déjà à l'étude [13].

II. Approche épidémiologique :

Dans notre série de 44 épisodes d'IN à *P.aeruginosa*, nous n'avons pas observé d'épidémies à *P.aeruginosa* mais plutôt une situation endémique. L'incidence moyenne de 6% est proche de celle observée dans d'autres services de réanimation [19,20].

L'âge moyen de nos patients est élevé (51,3 ans). Il est supérieur à celui rapporté dans 2 études marocaines : 39 ans dans l'étude de Sbai.Idrissi [21] et 45,5 ans dans l'étude de Arsalane

[131], mais inférieur à celui retrouvé dans une étude française : 60,9 ans [22]. L'âge élevé est un facteur de risque reconnu d'infection à *P.aeruginosa* [2].

La prédominance masculine notée dans notre étude est probablement liée au type de recrutement de l'**HMA** dominé essentiellement par une population masculine.

P.aeruginosa est un microorganisme fréquemment impliqué dans la survenue d'infections nosocomiales dans les services de réanimation, où il évolue par bouffées épidémiques sur un fond endémique [20]. En réanimation, les patients souvent immunodéprimés, sont habituellement intubés, ventilés, sondés et porteurs de cathéters périphériques et centraux; le risque de contamination et d'infection à *P.aeruginosa* est majeur [2]. L'étude un jour de l'European prevalence of infection in intensive care (EPIC) incluant 10038 patients hospitalisés dans 147 unités de soins intensifs dans 17 pays d'Europe a montré que 20,6% des patients étaient porteurs d'une infection nosocomiale, et que *P.aeruginosa* était en cause dans 28,7% des cas (20,8 % des bronchopneumopathies nosocomiales, 11,3 % des infections urinaires et de 9,5 % des infections du site opératoire), juste derrière *Staphylococcus aureus* (30,1%) [23]. Ces résultats ont été confirmés par une étude réalisée dans 118 unités de soins intensifs de cinq pays d'Europe. *P.aeruginosa* représentait 24% des 9166 bactéries à Gram négatifs isolés [24]. Une autre étude concernant 39 services de réanimation de centres hospitalo-universitaires français, analysant la sensibilité aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif a montré que *P. aeruginosa* était la bactérie la plus fréquemment isolée (22,9 %) [25]. Aux États-Unis, *P. aeruginosa* est au second rang (14 %) des bactéries isolées des pneumopathies nosocomiales en unité de réanimation, au troisième rang des infections urinaires (7 %), au quatrième rang des infections du site opératoire (8 %), au septième rang des bactériémies nosocomiales et globalement, au cinquième rang des infections tous sites confondus [26].

Différents facteurs de risque associés à la colonisation et à l'infection par *P.aeruginosa* sont retrouvés dans la littérature: Un séjour en réanimation [19], une longue durée d'hospitalisation [5,19], l'antibiothérapie préalable [19,27-29], l'alcoolisme [5,27], un diabète,

une dénutrition, une corticothérapie au long cours, une insuffisance respiratoire ou une insuffisance rénale chronique [30], un cancer solide ou une hémopathie maligne [30,31], une séropositivité pour le VIH, surtout en cas de neutropénie, de taux de CD4<50/mm³, ou un traitement antérieur par cotrimoxazole [32,33], une transplantation d'organe ou de moelle[2,30], un taux de neutrophiles<500/mm³ [30], une rupture de la barrière cutanéomuqueuse et en particulier les brûlures graves [30], et surtout les procédures invasives comme les sondes vésicales pour les infections urinaires, les cathéters intravasculaires pour les bactériémies et les sondes d'intubation pour les pneumopathies nosocomiales chez les patients ventilés mécaniquement. Ces dispositifs altèrent les défenses naturelles de l'organisme et créent une brèche qui favorise la contamination de milieux normalement stériles. Ainsi, dans le cas des PAVM de réanimation, la mise en place d'une sonde d'intubation court-circuite les barrières anatomiques que sont le larynx et la glotte, annule le réflexe de toux et diminue l'efficacité du tapis mucociliaire. De plus, cette bactérie a la capacité d'adhérer aux matériaux qu'elle enrobe par un biofilm protecteur [5,19,27].

Le rôle majeur joué par *P.aeruginosa* dans les infections respiratoires hospitalières dans ce type d'unité, largement décrit dans la littérature [2,7,20,34,35] est retrouvé dans notre étude où les pneumopathies représentent 46,2% de l'ensemble des IN à *P.aeruginosa*. L'importance du site urinaire et des bactériémies est également conforme aux résultats obtenus par d'autres équipes [36].

Les IN à *P.aeruginosa* observées dans notre série comme dans la plupart des séries publiées [20,35,37] sont tardives, survenant plus de cinq jours après l'admission: 9 jours (5-18 jours) dans notre étude, 15,7 jours dans l'étude de X.Bertrand et al. [35], et 16,7 jours (3-31 jours) dans l'étude de A.Lashéras et al. [20], présumant ainsi de l'acquisition de la souche en milieu de réanimation. Mais deux études de la littérature ont montré que le délai de survenue de l'infection ne préjuge pas nécessairement de l'origine de la souche infectante [38,39]. L'importance relative de l'origine endogène et de la transmission croisée n'apparaît pas claire dans la littérature. Bien que des auteurs rapportent qu'actuellement la plupart des

colonisations-infections ont pour origine la flore endogène des patients [30,39], d'autres affirment que la part de la transmission Croisée n'est pas négligeable pouvant atteindre 50 % des cas [20,37,40–42]. Ainsi, dans l'étude de X. Bertrand et al. réalisée dans les 2 services de réanimation adulte du CHU de Besançon du 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 1999, le taux de transmission croisée était globalement de l'ordre de 53,5 %, respectivement 48,1 % dans le service de réanimation médicale et 59,2 % dans le service de réanimation chirurgicale [35]. De même dans l'étude d'A.Lashéras et al., la transmission croisée manuportée de *P. aeruginosa* a pu être observée [20]. Ce mode de transmission représentait dans un autre travail la moitié des colonisations acquises en cours d'hospitalisation (8/16) [42]. Une autre étude, menée chez 219 patients ayant séjourné en moyenne 8 ± 13 jours dans une unité de réanimation et portant sur plus de 3000 prélèvements réalisés en l'espace de 300 jours, confirme le rôle non négligeable des transmissions croisées: sur 44 génotypes différents, 6 ont été retrouvés chez 2 à 5 patients [43]. Les différences observées entre les services peuvent être expliquées par des différences dans le recrutement des patients et par des différences dans l'application de mesures générales d'hygiène permettant la maîtrise de la transmission croisée entre patients. Certains auteurs, sur la base d'enquêtes de suivi des patients et de leur environnement hydrique en service de réanimation adulte, suggèrent que les points d'eau jouent un rôle primordial dans la pérennisation de cette bactérie dans les services de soins intensifs [44,45]. D'autres auteurs soutiennent que la contamination de l'eau des lavabos par *P. aeruginosa* est rétrograde : les souches proviendraient du patient, mais pas du réseau d'eau général. Une fois contaminées, les surfaces et le matériel hospitalier peuvent devenir des réservoirs secondaires [46]. Les données de la littérature concernant ce problème sont contradictoires. De nombreuses études indiquent que les points d'eau sont une source importante de *P.aeruginosa* en service de soins intensifs [44,45,47–50]. D'autres études n'identifient qu'un lien épidémiologique faible entre les souches environnementales et les souches cliniques [42,51]. L'étude de Vallès et al [52], la plus importante sur ce sujet, identifie les points d'eau comme une source très fréquente de colonisation des patients. Cependant, ces souches ne seraient pas responsables d'infections.

Chez tous les patients ayant développé une pneumonie associée à la ventilation causée par *P.aeruginosa*, aucune souche n'était d'origine environnementale, mais toutes d'origine endogène [52]. De même, Dans l'étude de Cholley et al. [39], des prélèvements d'environnement au niveau des points d'eau des chambres étaient réalisés de façon hebdomadaire indépendamment du statut des patients par rapport à *P.aeruginosa*. Le statut des patients par rapport à la colonisation/infection par *P.aeruginosa* était suivi par la réalisation, en plus des prélèvements à visée diagnostique, de prélèvements de dépistage de façon hebdomadaire. L'isogénicité des souches cliniques et environnementales était recherchée par détermination des profils de macrorestriction de l'ADN total par électrophorèse en champ pulsé. Au total, si 86,2 % des prélèvements de siphons et 4,5 % des prélèvements de robinets étaient positifs à *P. aeruginosa*, un seul des 14 patients évaluables était colonisé/infecté par un clone présent dans l'environnement hydrique de sa chambre avant qu'il présente lui-même son premier prélèvement positif.

En conclusion, les données disponibles actuellement sur l'épidémiologie hospitalière du *P.aeruginosa* sont en faveur d'une épidémiologie plus diverse que celle que l'on imaginait jusqu'à récemment et trois points importants sont mis en évidence par l'analyse de la littérature: Premièrement, il s'agit non seulement d'un pathogène opportuniste mais aussi d'un commensal opportuniste, certains groupes de patients étant fréquemment « porteurs sains » de cette bactérie (2 à 10 % des patients), ces patients développant ensuite une infection à l'occasion de leur hospitalisation dans un service de soins intensifs. Deuxièmement, il y a une transmission directe, manuportée de patient à patient dans les services de réanimation, indépendante de l'exposition du patient à l'environnement inerte (points de distribution d'eau). Troisièmement, il y a néanmoins un rôle indiscutable de l'environnement hydrique dans le risque de colonisation hospitalière des patients. Ces observations nous montrent qu'une part non négligeable des cas d'acquisition de *P. aeruginosa* en réanimation est probablement évitable à la fois par un respect strict de l'hygiène des mains et une maîtrise de la contamination des points d'eau [53].

III ASPECTS CLINIQUES DE L'IN A *P.AERUGINOSA* :

1– Pneumopathies nosocomiales à *P.aeruginosa* :

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 [23]. *P.aeruginosa* est impliqué dans 16 à 34,6% des infections bronchopulmonaires [54,55], et est responsable d'environ 70% des décès [56]. La bronchopneumopathie chronique obstructive (notée chez 11,1% des patients ayant présenté une PAVM à *P.aeruginosa* dans notre étude), 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 *P.aeruginosa* [57,58].

Dans notre étude, sur 39 patients ayant acquis une IN à *P.aeruginosa*, 18 soit 41% avaient une PAVM à *P.aeruginosa*. Dans l'étude de X.Bertrand et al., les PAVM à *P.aeruginosa* représentaient 29,7% de l'ensemble des sites d'infection à *P.aeruginosa* [35]. *P.aeruginosa* est le second pathogène impliqué dans les PAVM tardives [59,60]. Dans une étude française, sur un collectif de 3730 patients inclus, 1151(30,1%) ont présenté 1569 épisodes de PAVM dont 469 PAVM à *P.aeruginosa* (366 patients, 29,9% des PAVM totales) [61]. Dans une autre étude française récente, sur 53 PAVM causées par une bactérie difficile à traiter, 31(58,5%) étaient dues à *P.aeruginosa* [62]. 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 [59]. Trois cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été étudiés et *P.aeruginosa* était le deuxième germe par ordre de fréquence (14%) après *Staphylococcus.aureus* résistant à la méticilline (15%). La mortalité associée à la PAVM à *P. aeruginosa* était élevée (29%). Ce qui confirme l'importance du *P.aeruginosa* dans l'épidémiologie des PAVM [63–65].

11,1% de nos patients avaient été hospitalisés auparavant en réanimation. En effet, l'incidence de colonisation par *P.aeruginosa* 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 [66]. Une fois installée, la colonisation persiste de façon très prolongée [59]. 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 [42,67–68]. Dans l'étude de G.Colin [61], la survenue d'une PAVM était plus fréquente chez les patients ayant un antécédant d'hospitalisation en réanimation ($p<0,01$). En effet, 21,4% des patients ayant développé une PAVM à *P.aeruginosa* ont un antécédant 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 *P.aeruginosa* parmi l'ensemble des patients étaient le nombre de jour de ventilation mécanique au moment du diagnostic, la présence d'un 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.

La mortalité chez les patients ayant eu une PAVM à *P.aeruginosa* dans notre étude était élevée (33,3%), de même que la durée moyenne de séjour en réanimation chez les survivants (24 jours). En effet, la survenue d'une pneumopathie nosocomiale prolonge la durée de ventilation mécanique et la durée du séjour en réanimation [70]. 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 [71]. 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 *P.aeruginosa* [72]. 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 *P.aeruginosa* [61]. Deux autres études ont montré qu'au cours des bronchopneumopathies à

P.aeruginosa, 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% [73,74].

L'analyse des prélèvements respiratoires a révélé aussi la présence chez un de nos patients d'un *Candida albicans*. Une étude multicentrique menée sur une cohorte de patients de réanimation sous ventilation mécanique a identifié la colonisation à *Candida spp*. Comme facteur de risque de survenue de PAVM à *P.aeruginosa* [60]. Il existe en fait une interaction pathogénique entre *P.aeruginosa* et *Candida albicans*. L'étude de Hogan et al [75], a montré que *P.aeruginosa* exploite à son profit les formes filamenteuses de *C. albicans* et exerce dessus un pouvoir fongicide. Ces formes sont utilisées comme support nutritionnel pour la croissance des colonies de *P.aeruginosa*. Les mêmes auteurs ont démontré que *C.albicans* ne restait pas inerte face à ce phénomène de « prédateurisation » en démontrant sa capacité de bloquer ou inverser le processus de filamentation grâce à la détection de molécules de signalisation intercellulaire exprimées par *P.aeruginosa* [76]. Plus encore qu'une interaction, ces travaux démontrent une véritable interactivité entre ces deux pathogènes dont la plupart des modalités et mécanismes sont encore méconnus. Les principales relations démontrées ou faisant l'objet d'investigations entre *P.aeruginosa* et *C.albicans* sont schématisées dans la Figure 24.

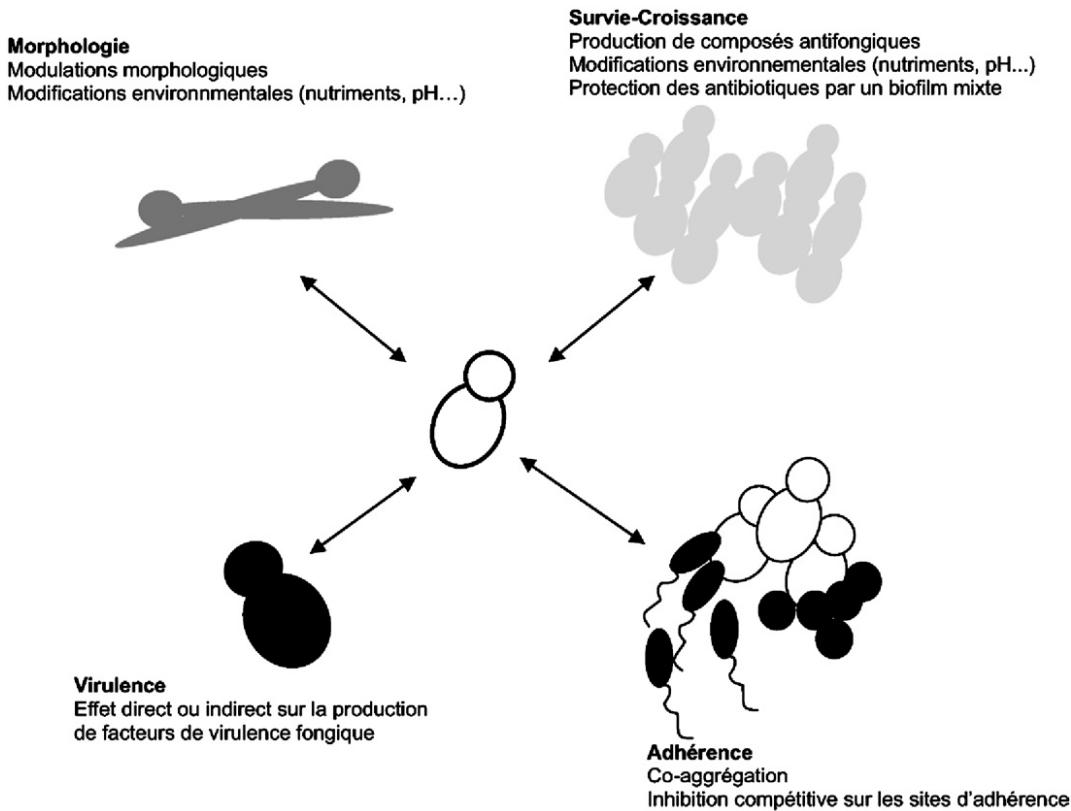


Fig. 19. Schématisation des effets de *P. aeruginosa* sur la croissance, la survie et la virulence de *Candida* spp. Les différentes façons dont ces bactéries influent sur cette espèce fongique sont figurées en quatre catégories bien que ces interactions ne soient pas mutuellement exclusives. Les flèches bidirectionnelles indiquent que selon les circonstances, les bactéries peuvent augmenter ou diminuer les propriétés fongiques illustrées [76].

P.aeruginosa et *Candida albicans* sont fréquemment isolés dans le tractus respiratoire des patients intubés et ventilés en réanimation. Les biofilms des sondes d'intubation jouent un rôle de réservoir pour ensemencer le tractus respiratoire et renforcer la résistance aux anti-infectieux [60].

Roux et al. ont conduit une étude expérimentale chez le rat. Deux groupes de 24 rats ont été étudiés, comportant l'un des rats colonisés à *C.albicans* et l'autre des rats non colonisés. Une instillation endobronchique de faibles quantités de *P.aeruginosa* a été effectuée. Les taux de pneumonie (33 vs 4 %, $p < 0,05$), d'inflammation pulmonaire microscopique (83 vs 29 %, $p < 0,001$) et de TNF- α et d'IL-6 ($p < 0,001$) étaient significativement plus élevés chez les animaux

ayant une colonisation trachéobronchique à *C.albicans* que chez les animaux non colonisés [77]. Inversement, il est à noter que Neely et al. avaient démontré dès 1986 que l'éradication d'une infection à *P.aeruginosa* était un facteur de risque de candidose systémique chez le rat [78].

Peu d'études cliniques se sont intéressées à l'interaction *Candida-Pseudomonas* [79,80]. Azoulay et al. ont conduit une étude prospective multicentrique observationnelle pendant quatre ans pour déterminer la relation entre colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* et PAVM à *P.aeruginosa* [79]. Les patients immunocompétents ventilés plus de 48 heures ayant une colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* (cas) ont été appariés aux patients n'ayant pas de colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* (témoins) selon le service de réanimation, l'année d'admission et la durée de ventilation mécanique. Deux cent quatorze (27 %) patients avaient une colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* (69 % de *C. albicans*). Le taux de PAVM à *P.aeruginosa* était significativement plus élevé chez les cas que chez les témoins (9 vs 4,8 %, p = 0,047). La relation de « cause à effet » reste donc plausible entre la colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* et la PAVM à *P.aeruginosa*.

Une étude rétrospective cas témoins a été conduite pendant un an dans un service de 30 lits de réanimation polyvalente afin de déterminer l'impact du traitement antifongique sur la survenue de PAVM ou de colonisation trachéobronchique à *P.aeruginosa* [80]. Tous les patients intubés et ventilés plus de 48 heures ayant une colonisation trachéobronchique à *Candida spp.* étaient éligibles. Les patients ayant une PAVM ou une colonisation trachéobronchique à *P.aeruginosa* avant ou en même temps que *Candida spp.* n'étaient pas éligibles. Cent deux patients ont été inclus, dont 36 qui ont reçu un traitement antifongique. Dix-neuf patients ont développé une PAVM ou une colonisation trachéobronchique à *P. aeruginosa* et ont tous été appariés avec 38 témoins. Le traitement antifongique était indépendamment associé à une diminution du risque de PAVM ou de colonisation trachéobronchique à *P.aeruginosa* (OR [IC 95 %]: 0,68 [0,49–0,90], p = 0,046). Cependant, cette étude était rétrospective, monocentrique et observationnelle [80].

Les interactions entre *C.albicans* et *P.aeruginosa* ont des implications médicales et économiques importantes soulignant l'intérêt de mener conjointement des études expérimentales, afin de préciser les modalités d'interactions et de mieux comprendre les mécanismes régissant la survenue de ces infections opportunistes, et des études cliniques prospectives, confirmant l'association préférentielle et évaluant l'intérêt d'un traitement antifongique chez les patients de réanimation pour diminuer l'incidence de PAVM à *P.aeruginosa* [80].

2- Bactériémies nosocomiales à *P.aeruginosa* :

Dans notre série de 11 bactériémies à *P.aeruginosa* ayant survenues dans le service de réanimation de l'HMA, l'incidence moyenne est élevée : 9 cas/1000 patients hospitalisés/an, ce qui est supérieure à ce qui est retrouvé dans les études (de 1,06 à 4,1cas/1000 patients/an) [81–83].

L'analyse des terrains des 11 épisodes de bactériémie de notre série a retrouvé certains facteurs de risque reconnus de bactériémies à *P.aeruginosa*. Nos chiffres sont globalement inférieurs à ceux retrouvés dans une étude suisse : antibiothérapie antérieure (87%), corticothérapie (37%), chimiothérapie (35%), geste chirurgical (34%), cathéter endovasculaire (77%), cathéter urinaire (50%), intubation endotrachéale (25%), et neutropénie (25%) [84].

Par ailleurs, On note dans toutes les études sur les bactériémies à *P.aeruginosa* une forte proportion de patients porteurs de maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, insuffisance cardiaque, broncho-pneumopathie chronique obstructive), et notamment les pathologies cancéreuses [81,82,85–88]. Dans notre étude, 18,1% de patients étaient atteints de tumeurs malignes. Dans la littérature, ce taux varie entre 15% et 70%. Les tumeurs malignes constituent en tant que facteur d'immunodépression, un facteur de risque connu d'infection à *P.aeruginosa*. Dans une revue de Maschmeyer et al. l'incidence des infections à *P.aeruginosa* 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 [89]. Les facteurs de risque de bactériémies à *P.aeruginosa* chez les patients cancéreux seraient: la présence d'un cathéter central ou d'une ventilation mécanique, et un traitement antibiotique à large spectre préalable [90]. Une plus grande fréquence d'infection à *P.aeruginosa* chez les patients porteurs d'hémopathies par rapport aux patients atteints de cancer solide est retrouvée dans certaines études (16% versus 13% des patients) [31] mais pas dans d'autres [91], et parmi les premiers, on trouve surtout des leucémies et moins des lymphomes [31,81]. La neutropénie ne serait pas un facteur de risque indépendant de bactériémie à *P.aeruginosa* chez les patients cancéreux [81,89]. La mortalité de ces infections chez les patients cancéreux est élevée : 38% pour krcmery et al [51], 20% pour Chatzinikolaou et al. [31].

L'âge moyen des patients atteints de bactériémies à *P.aeruginosa* dans notre étude est élevé (54 ans). L'âge est mis en évidence comme un facteur de mauvais pronostic par Chen et al. (Âge>60 ans) [87] et par Sifuentes et al. (Âge> 40 ans) [82]. 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 *P.aeruginosa* que 2,7% des cas. Il n'y avait pas de différence de mortalité dans l'analyse globale entre les 3 groupes d'âge [92].

Les portes d'entrée principales des bactériémies dans notre étude sont en accord avec ceux habituellement retrouvées dans la littérature, avec une prédominance des portes d'entrée bilio-digestives, pulmonaires, et urinaires [85,88,93], notées respectivement dans 27,27%, 27,2% et 18,2% des cas. Le site primaire de l'infection est indéterminé dans 27,2% des cas de notre étude, chiffre proche de celui retrouvé dans la littérature (38%) [84]. Chen et al. dans une série

de 152 patients atteints de bactériémies à *P.aeruginosa*, dont 12% étaient porteurs de pathologies biliaires (parmi lesquelles 37% de cancers) identifient la maladie biliaire comme facteur de risque indépendant de bactériémies à *P.aeruginosa* [87]. L'existence d'une porte d'entrée pulmonaire est un facteur pronostique péjoratif, trois patients sur sept ayant une bactériémie à *P.aeruginosa* et qui sont décédés avait une porte d'entrée pulmonaire. C'est le facteur de mauvais pronostic le plus constamment retrouvé dans la littérature [86,87,31,33,94].

On n'a pas noté chez les 3 patients qui avaient une bactériémie polymicrobienne une aggravation du pronostic suite au caractère polymicrobien de la bactériémie, mais le très faible nombre de cas rend l'analyse peu puissante. Dans plusieurs études de la littérature, la mortalité des bactériémies polymicrobiennes est significativement supérieure à celle des bactériémies monomicrobiennes [95].

Les bactériémies à *P.aeruginosa* sont des pathologies graves associées à un taux de mortalité de 63,7% en moyenne dans notre étude, ce qui traduit à la fois la virulence du germe, et la précarité du terrain sur lesquelles ces infections surviennent. Dans les séries spécifiques de bactériémies à *P.aeruginosa*, la mortalité varie considérablement selon les études : de 18% [81] à 46% [82]. Dans une série de patients bactériémiques à *P.aeruginosa* séropositifs pour le VIH, elle est de 33% [33]. La nature même du germe « *P.aeruginosa* » 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 *P.aeruginosa*, avec une mortalité globale de 42%, l'isolement de *P.aeruginosa* 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 *P.aeruginosa*, des comorbidités sévère [84]. 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 [81,94]

3- Autres aspects cliniques de l'IN à *P.aeruginosa* :

3.1. IUN à *P.aeruginosa*

L'IN à *P.aeruginosa* était localisée au niveau urinaire chez 14% 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 *P.aeruginosa*, 57 soit 24,6 % correspondaient à une IUN à *P.aeruginosa* [35].

Cette bactérie est responsable de 14 à 22 % des IUN en réanimation [96–102]. 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 *P.aeruginosa* était le deuxième micro-organisme en cause (18%) après *Escherichia coli* (41,4%) [103]. 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 [104], et celles de l'étude EPIC qui la même année rapportait que *P.aeruginosa* venait en troisième position avec 18,7% juste derrière *Escherichia coli* (22,0%) et les levures (21,2%) [55].

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 [7].

Les méthodes de diagnostic des IUN à *P.aeruginosa* ne sont pas différentes de celles utilisées pour les autres types d'infections urinaires nosocomiales et le seuil de bactériurie retenu est $\geq 10^5$ UFC · mL⁻¹ associées à une leucocyturie [7]. L'IU peut être asymptomatique, évoquant une simple colonisation ou au contraire s'accompagner de fièvre, de dysurie ou de douleurs lombaires [7].

Des infections urinaires nosocomiales à *P. aeruginosa* ont été décrites lors de dysfonctionnement dans la conduite de soins à des patients porteurs de sonde vésicale [42,105–

107]. 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 [105]. 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 [108].

3.2. ISO à *P.aeruginosa* :

L'infection du site opératoire survient chez 3% des patients opérés (10% des infections nosocomiales). *P.aeruginosa* est impliqué dans 8 à 10% des ISO [109]. Selon une étude marocaine, menée entre le 1^{er} avril et le 30 septembre 2002, à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, *P.aeruginosa* est responsable de 19% des ISO [110].

Plusieurs séries d'ISO à *P.aeruginosa* 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 [111]. Douze cas d'ISO à *P.aeruginosa*, ont été provoqués par l'utilisation de plâtre contaminé en raison d'une gestion inadaptée des récipients de préparation [112,113]. En chirurgie cardiothoracique, une épidémie d'ISO à *P.aeruginosa*, 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 [114].

3.3. ILC à *P.aeruginosa*

4 % des patients de notre étude ont présenté une infection sur cathéter veineux central à *P.aeruginosa*. Dans l'étude de X.Bertrand et al, sur 232 épisodes de colonisations- infections à *P.aeruginosa*, 32 soit 13,8 % correspondait à des infections sur cathéters [35]. A partir des données du NNIS [115] et du CCLIN Paris Nord [116], *P.aeruginosa* 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 *P.aeruginosa* 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 *P.aeruginosa* dans 10,6%, et celle des cathéters périphériques dans 7% des cas [117]. Le taux de complications sévères (choc, sepsis sévère ou thrombophlébite septique) est près de 50 % dans les bactériémies dues aux ILC à *P. aeruginosa*. 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'ILC à *P.aeruginosa* et des durées de traitement antibiotique à peu près de 14 jours [118-120].

3.4. Infection d'escarre à *P.aeruginosa*

Plusieurs facteurs de risque se sont réunis pour favoriser l'acquisition du *P.aeruginosa* chez le patient qui a présenté une infection d'escarre à *P.aeruginosa* dans notre étude: patient polyopéré dont l'âge était avancé, avec diabète, dénutrition, cancer solide, procédures invasives, et rupture de la barrière cutanéo-muqueuse.

Daltrey [121] qui a étudié l'évolution de la flore microbienne à tous les stades de l'escarre dans une population de sujets âgés hospitalisés, relève que les *P.aeruginosa* pourraient avoir une signification délétère sur la cicatrisation. D'autres études ne semblent pas confirmer ces résultats [122-123]. Pometan [123], qui a étudié l'évolution de la flore bactérienne aérobie dans 38 escarres de stades III, en phase nécrotique, survenant chez des sujets âgés, a montré qu'à la phase de détersión, les Gram négatif sont en nombre supérieur aux Gram positif, et qu'en phase de ré-épidermisation, les Gram négatif disparaissent totalement alors que les Gram positif recolonisent la surface cutanée. L'escarre est ainsi une infection naturelle obligatoire. Les Gram négatif semblent y jouer un rôle particulièrement important lors de la phase de détersión [124], confirmant le rôle de « femmes de ménage » que leur avait attribué Vilain [125]; leur disparition totale est une preuve de guérison.

Cliniquement, la présence de *P.aeruginosa* au niveau de l'escarre est suspectée par la coloration verdâtre du pansement et l'odeur fruitée qui s'en dégage.

Pour interpréter la présence du bacille pyocyanique au niveau de l'escarre, il faut considérer 2 cas :

-Le pyocyanique est présent au niveau de la nécrose : il n'influence pas de façon significative la durée de la phase de détersio, semblant jouer le même rôle que les autres germes Gram négatif et disparaissant en même temps. Le seul traitement est une détersio mécanique, avec un nettoyage de la plaie effectué avec du sérum physiologique à l'exception de tout autre antiseptique [124]. Des travaux menés sur la détersio sous des pansements hydrocolloïdes montrent que le nombre de pyocyanique va diminuer au cours du temps lorsque l'on utilisera ce type de pansement [123].

-Le pyocyanique apparaît sur les escarres en voie de ré-épidermisation, son rôle paraît tout à fait différent. En effet, cette présence s'accompagne d'une inversion du cycle bactérien, les Gram négatif redevenant plus nombreux que les Gram positif ; on redévient à une situation identique à celle de départ. Le temps de guérison se trouve augmenté, la durée de guérison dépend de l'état du malade [124]. Il s'agit dans ces cas le plus souvent d'une contamination secondaire extérieure prévenue par l'utilisation de pansements occlusifs comme cela a été montré avec les hydrocolloïdes ou les films semi-perméables [124].

4- Infections inhabituelles à *P.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 peu être inhabituelle par sa localisation (notamment os, système nerveux central, endocarde, 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.

4.1. Infections neuroméningées :

Les infections neuroméningées à *P.aeruginosa* 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 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 [126]. Dans de nombreux cas la concentration dans le LCR sera à peine supérieure à la CMI, voire nettement inférieure. La Ceftazidime 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 [127]. 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 Ceftazidime, 0,25 et 2 pour la Ciprofloxacine. Il est seulement de 0,625 pour l'Imipénème. Devant une infection neuroméningée à *P.aeruginosa*, la Ceftazidime à fortes doses (12 g/24 h en perfusion continue) est le meilleur choix en première intention [127,128]. Il est souhaitable que les concentrations dans le LCR atteignent au moins 4 fois la CMI [128]. L'Imipénème est une alternative possible, mais à dose forte (2-3 g/jour), malgré le risque de convulsions. La Bétalactamine 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 [129]. L'objectif pharmacocinétique doit être l'obtention d'un rapport aire sous la courbe/CMI supérieur à 128 [130]. 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 hématoméningée. Des injections intraventriculaires

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 [130].

4.2. 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 séquestrés osseux ou des corps étrangers [131]. 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 [131,132]. Comme pour les infections neuroméningées, le problème majeur est celui de la diffusion des antibiotiques dans le site infectieux. Les publications ne sont pas nombreuses [133,134]. Les fluoroquinolones sont celles qui diffusent le mieux (> 30 % des concentrations sériques). La diffusion est moyenne (15-30 %) pour les uréidopénicillines, 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) [134] place comme meilleurs choix la Ceftazidime (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 [135-136]. En pratique, l'attitude qui se dessine est l'utilisation de la Ceftazidime à dose élevée (2 g 3 fois/j) [137-138] en association à la Ciprofloxacine (par voie intraveineuse ou orale) [136]. Les aminosides actifs sur *Pseudomonas* peuvent aussi avoir une place, notamment par voie systémique pour encadrer un geste chirurgical ou par voie locale intrasynoviale en cas d'atteinte articulaire [136].

4.3. Endophtalmies :

Les endophtalmies sont une localisation rare mais très évocatrice d'infection à *P. aeruginosa*. La diffusion intraoculaire des antibiotiques est très médiocre [139], à l'exception possible de l'imipénème, pour lequel on manque de données. Certains auteurs ont proposé d'injecter la ceftazidime par voie intra-oculaire [140,141]. 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...) [169]. Selon une étude française, la pénicilline a une distribution intra-oculaire satisfaisante, ce qui peut être extrapolé aux autres fluoroquinolones plus actives sur le pyocyanique [142]. La ceftazidime 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 [143]. Des injections intravitréennes peuvent être associées au traitement systémique : 12 h après l'injection de 200 µg, la concentration de ceftazidime atteint 40 mg/l dans le vitré et 12 mg/l dans l'humeur aqueuse [144]. L'amikacine ne diffuse pratiquement pas dans l'humeur aqueuse et ne peut donc pas être efficace par voie générale [145].

4.4. 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 [146]. Une biantibiothérapie prolongée est la base du traitement médical. L'association d'une bêtalactamine et d'un aminoside offre la possibilité d'une synergie bactéricide [147]. 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 ceftazidime et d'amikacine [146-148]. La perfusion

continue de Ceftazidime est préférable aux injections discontinues [148]. Les dosages d'antibiotiques dans les valves cardiaques effectués chez des patients opérés montrent pour la Ceftazidime des concentrations tissulaires satisfaisantes et qui se maintiennent pendant plusieurs heures [149]. Le traitement de l'endocardite à *P.aeruginosa* repose donc sur l'association de la Ceftazidime 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 Ceftazidime le maintien permanent des concentrations au-dessus de la CMI, ce qui justifie le recours aux perfusions continues [150].

IV PROFIL DE SENSIBILITE DU *P.AERUGINOSA* AUX ANTIBIOTIQUES :

L'analyse de l'antibiorésistance du *P.aeruginosa* dans notre étude montre que dans la gamme des β -lactamines testées, l'Imipénème (6,8%), la Ceftazidime (6,8%), la Cefsulodine (18,1%), ont les taux de résistance les plus bas. Si on considère les résistances intermédiaires et totales (I+R), les taux de résistances respectifs atteignent 9,5%, 20,4% et 22,6%. De même, dans notre étude, la résistance à la Ticarcilline (43,1%), est plus faible que celle observée dans une étude tunisienne (52%) [151], mais supérieure à celle retrouvée dans les USI françaises (38%) [152].

Quant aux aminosides, souvent prescrits en association avec les β -lactamines dans le traitement des infections graves à *P.aeruginosa*, nous avons noté que l'Amikacine et la Tobramycine ont les taux de résistance les plus faibles respectivement de l'ordre de 11,3% et 15,8%. La Gentamicine et la Netilmicine sont les moins sensibles avec des taux de résistance respectifs de 65,8% et 36,2%. La résistance acquise à cette famille d'antibiotiques est en effet variable selon les pays : En Europe le taux de résistance à la Gentamicine est de 30 à 50%, celui

de la Tobramycine de 20 à 30% enfin, l'Amikacine, molécule la plus constamment active, est résistante dans 10 à 30% des cas [151].

Concernant la résistance aux fluoroquinolones, antibiotiques pouvant sélectionner des souches de *P.aeruginosa* résistantes non seulement aux fluoroquinolones mais aussi aux β -lactamines [151], nous avons noté un taux de résistance de la Ciprofloxacine nettement plus faible que celui de la Lévofoxacine, avec respectivement 13,6% et 45,4%. En fait, la résistance à la Ciprofloxacine est variable selon les pays. Elle est de l'ordre de 25% en France [152], et de 54,3% à 61% en Tunisie [151].

La résistance de *P.aeruginosa* à la Fosfomycine est de 59,1% dans notre étude, taux inférieur à celui retrouvé en tunisie 82% [151].

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 VII : Tableau comparatif des taux de résistances de *P.aeruginosa* aux antibiotiques selon les études de la littérature

Etudes références	et Andrew Walkty et al[152]	M. Drissi et al [154]	M. Elouennass et al[153]	Y. Rio et al [152]	H. Abdallah et al [151] Réa_anesthésie	Ben Abdallah et al [151] Réa_med	Notre étude
Ticarcilline	-	60%	31,2%	38%	52%	50%	43,1%
Pipéracilline	-	43%	26,3%	25%	50%	48%	74,9%
Céfoxidine	-	-	-	-	-	-	100%
Céfotaxime	-	-	-	-	-	-	100%
Céftazidime	-	25%	16,6%	23%	45,6%	41,6%	20,4%
Céfsulodine	-	-	-	23%	51,1%	46,9%	22,6%
Cefepime	78,8%	40%	-	29%	-	-	52,1%
Aztreonam	-	45%	-	29%	-	-	63,3%
Imipénème	-	37%	10,5%	13%	35,6%	36,8%	9,5%
Gentamicine	68%	45%	44,4%	50%	52%	57,8%	65,8%
Tobramycine	-	41%	-	28%	47,7%	54%	15,8%
Amikacine	70,4%	40%	0%	14%	31%	45,6%	11,3%
Nétilmicine	-	-	14,2%	-	-	-	36,2%
Ciprofloxacine	29,6%	3%	26%	25%	54,3%	61%	13,6%
Lévofoxacine	68%	-	-	-	-	-	45,4%
Fosfomycine	-	-	-	-	82%	75%	59,1%
Cotimoxazole	-	-	-	-	-	-	100%
Colistine	-	-	-	0%	-	-	0%

En résumé, les antibiotiques les plus actifs dans notre étude ont été par ordre décroissant : l'Imipénème, l'Amikacine, la Ciprofloxacine, la Tobramycine, la Ceftazidime, et la Cefsulodine.

Chez *P.aeruginosa*, il existe une variation du pourcentage de la sensibilité aux antibiotiques en fonction du sérotype. Les sérotypes O:12 et O:11 sont les plus fréquemment associés à une multirésistance aux antibiotiques [155]. Le sérotype O:12, responsable d'épidémies nosocomiales, est particulièrement sensible à la fosfomycine [156,157]. La fréquence de résistance aux antibiotiques varie également selon les hôpitaux et les services d'hospitalisation, donc selon le type de malades. La résistance est plus élevée dans les services de réanimation, favorisée par la forte concentration bactérienne et la pression de sélection des antibiotiques, notamment, ceux à large spectre [158]. Le niveau de résistance aux antibiotiques de *P.aeruginosa* varie également en fonction du site de l'infection. En effet, beaucoup d'études ont rapporté un taux de résistance important chez les souches isolées dans les prélèvements respiratoires [159] et tout particulièrement chez les malades atteints de mucoviscidose [160]. Les souches d'origine urinaire résistent dans plus de 50% des cas à la ciprofloxacine [2].

Plusieurs facteurs sont associés à la résistance de *P.aeruginosa* 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 [161]. Le risque pourrait différer suivant l'antibiotique administré. Selon une étude, le risque serait plus faible avec la ceftazidime qu'avec d'autres antibiotiques, selon la hiérarchie suivante: Ceftazidime < Pipéracilline < Ciprofloxacine < Imipénème [162]. Les facteurs de risque de résistance à la pipéracilline ont été étudiés dans 34 cas de PAVM à *P.aeruginosa* résistant, comparés à 101 cas à souche sensible [161]. L'analyse unifactorielle 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 fluoroquinolone 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 [163] l'autre pour l'Imipénème [164]. 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 *P.aeruginosa*, 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 S 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 R à l'Imipénème [86]. 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 [163], 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 multivariée la présence d'un *P.aeruginosa* MDR était significativement associée à la mortalité [17].

La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques permet d'adapter l'antibiothérapie probabiliste, car les infections à *P.aeruginosa* du fait de leur gravité, mettent souvent en jeu le pronostic vital et vont nécessiter une antibiothérapie rapidement débutée de plus bactéricide [126].

V-TRAITEMENTS DES INFECTIONS À *P.AERUGINOSA* :

L'antibiothérapie initiale était adaptée uniquement chez 38,5% des patients de notre étude. Ceci souligne que *P.aeruginosa* 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 *P.aeruginosa* et de l'antibiothérapie adaptée à ce germe.

Soixante six pour-cent des patients de notre série ayant reçu une antibiothérapie définitive adaptée ont été traités en bithérapie, consistant essentiellement en l'association d'une β -lactamine et d'un aminoside. 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 [86,88] conseillent une bithérapie dans les infections à *P.aeruginosa* 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 *P.aeruginosa* est un facteur de mauvais pronostic [86,88]. 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 [2].

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 *P.aeruginosa* [164]. Dans la méta-analyse de Safdar et al. évaluant les apports des associations

antibiotiques dans le traitement des bactériémies à bacilles à Gram négatifs, 5 études concernent les bactériémies à *P.aeruginosa* [165]. Celles-ci révèlent une tendance à une réduction de la mortalité avec la bithérapie, particulièrement significative dans l'étude de Hilf et al. [94] 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 [47,55]. 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 *P.aeruginosa* [82,93,81,86,89].

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 [93,81,82,86,88]. Pour Chamot et al., une bithérapie empirique antipyocyanique 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 [85]. En revanche, il n'y a pas de différence de survie entre une bithérapie définitive adaptée et une monothérapie définitive adaptée [85,93]. Ceci suggère que la bithérapie pourrait avoir sa place en début de traitement, en augmentant la vitesse de bactéricidie et en diminuant l'inoculum. D'autres facteurs pronostiques liés au traitement retrouvés dans la littérature sont : un délai

précoce avant initiation d'une antibiothérapie adaptée [86], et des doses appropriées d'antibiotiques, un sous-dosage étant un facteur de risque majeur d'émergence de germes résistants au traitement [165].

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 [166]. Ce délai a été évalué dans une étude qui porte sur 27 patients atteints de PAVM documentée bactériologiquement, dont 7 à *P.aeruginosa* [167]. 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 *P. aeruginosa* 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 [166].

VI. PRONOSTIC DE L'IN A *P.AERUGINOSA* ET SURMORTALITE SPECIFIQUE :

La mortalité globale dans notre étude était élevée de l'ordre de 36%. Dans les études de la littérature, ce taux se situe entre 18% et 46% [61,62,81,82,33,168,]. La durée

d'hospitalisation en réanimation chez les survivants variait dans notre étude entre 4 et 29 jours, avec une durée moyenne de 15 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 une IN à *P.aeruginosa* [35].

Les principaux facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans la littérature sont : la localisation pulmonaire, un âge avancé, et une antibiothérapie définitive inappropriée [39].

Les infections à *P.aeruginosa* 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 [39]. 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 *P. aeruginosa* 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 [169]. Il s'agissait d'évaluer, dans 48 cas de PAVM, la mortalité de cette complication et le rôle de l'agent bactérien. *Acinetobacter* et *P.aeruginosa* 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 *P. aeruginosa* ont été appariés à 52 témoins. La mortalité attribuable était évaluée à 13,5% [170]. Au total, malgré des discordances dans l'amplitude de la surmortalité, toutes les études s'accordent à faire de *P.aeruginosa* un facteur péjoratif dans les IN en réanimation.

VII. HYGIENE ET PREVENTION :

1- Avant l'infection :

La prescription d'une antibiothérapie est l'un des principaux facteurs d'émergence de *P.aeruginosa*. Cette antibiothérapie, qu'elle soit probabiliste ou documentée, peut ne pas être active sur *P.aeruginosa*, et contribuer à sa sélection en éliminant les espèces sensibles. Cette antibiothérapie peut être théoriquement adaptée à des souches sensibles de *P.aeruginosa*, mais les résistances acquises sont très fréquentes dans cette espèce. Ainsi, chez les patients porteurs d'une sonde vésicale, *P.aeruginosa* 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 [171]. Il en est de même pour les patients sous ventilation artificielle, chez lesquels *P.aeruginosa* 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 [172]. 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 [2].

2- Infection identifiée:

Une fois l'infection déclarée, tout doit être fait pour éviter la transmission de *P.aeruginosa* à un autre patient. L'isolement des patients porteurs de bactéries multirésistantes 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

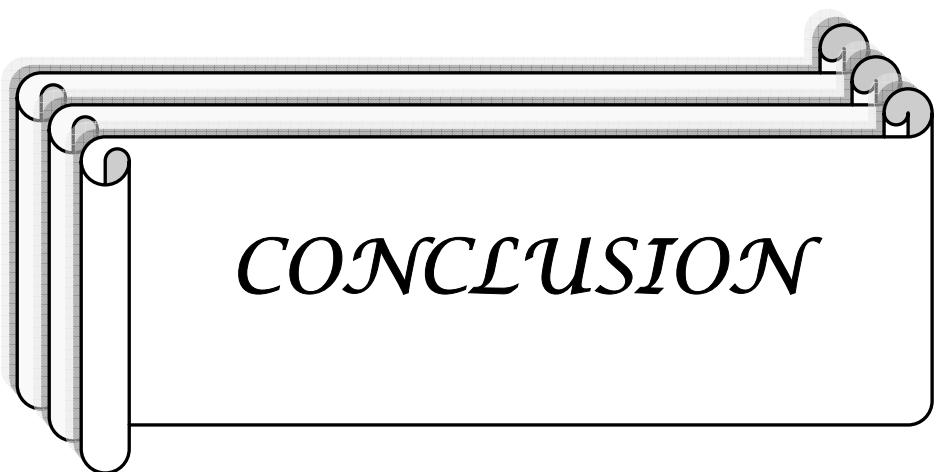
contre le manuportage et en limitant au maximum la contamination de l'environnement et du matériel ; de limiter les phénomènes d'auto-infection, chez les patients colonisés, lors des actes techniques ou des soins (manipulations des voies veineuses, des aspirations trachéales, etc). L'isolement en chambre 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 ou utilisation de solutions hydroalcooliques 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 surblouses 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, etc) ; hiérarchisations des soins [173].

3- Investigation d'une épidémie [174] :

P.aeruginosa 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 [175]. 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.

Certains points particuliers méritent d'être soulignés pour *P.aeruginosa*. Dans chaque structure hospitalière, il existe un «bruit de fond» endémique qu'il importe de surveiller. Ainsi,

les infections qui font suite à des actes exploratoires ou invasifs peuvent faire l'objet d'une surveillance particulière. L'analyse des antibiotypes et la détermination des sérotypes par le laboratoire permettent de suspecter des infections croisées. Les méthodes de génotypage, plus lourdes mais plus discriminantes, peuvent être utilisées dans un deuxième temps pour confirmer une diffusion clonale. Lors de la phase analytique de l'enquête épidémiologique, une attention particulière doit être portée sur les possibles sources de contamination liées à l'environnement humide. Les gestes invasifs nécessitant un contact avec des solutions acqueuses, du matériel humide ou désinfecté en phase liquide, peuvent être à l'origine d'infections épidémiques. La transmission croisée impliquant du personnel ayant en charge des patients déjà infectés ou colonisés doit être envisagée.

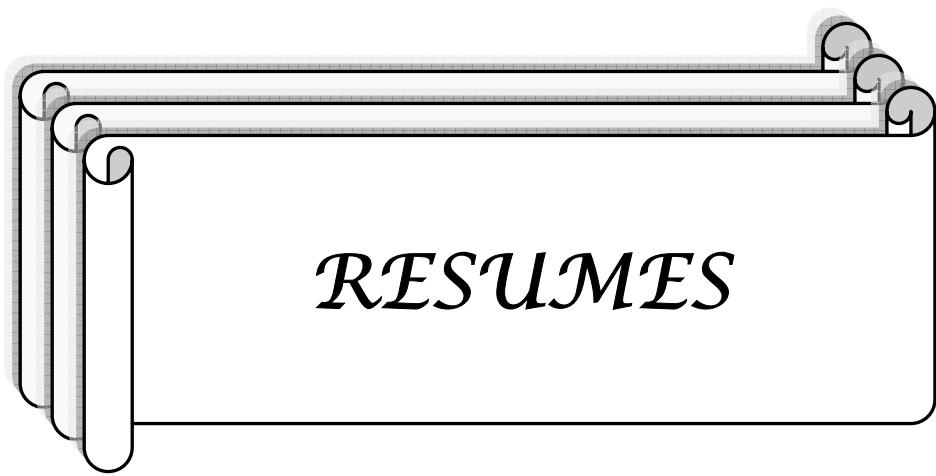


CONCLUSION

P.aeruginosa 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 pourvoeurs 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 *P.aeruginosa*, et de l'antibiothérapie adaptée à ce germe.

Enfin, la surveillance de l'épidémiologie locale des résistances acquises, un usage raisonnable 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 *P.aeruginosa*. 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.



Résumé

Au cours des dernières décennies, *P.aeruginosa* s'est imposé comme un pathogène hospitalier très important du fait de la fréquence et de la gravité des infections causées. Au sein du milieu hospitalier, les services de Réanimation sont des unités à potentiel endémique élevé pour cette bactérie. Le but de ce travail était de faire le point sur les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et évolutifs des infections nosocomiales à *P.aeruginosa* ayant survenues dans le service de Réanimation de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 juin 2008, et de définir l'état actuel de la sensibilité aux antibiotiques de cette bactérie. Parmi 640 patients hospitalisés pendant la période de l'étude, 39 soit 6% ont présenté au moins un épisode d'infection nosocomiale à *P.aeruginosa*. L'âge moyen des patients était de 51,3 ans. Les infections pulmonaires étaient majoritaires (46,1%), suivies des bactériémies (28,2%). Le taux moyen de souches sensibles était 56,8% à la Ticarcilline, 25% à la Pipéracilline, 79,5% à la Ceftazidime, 77,2% à la Cefsulodine, 47,8% à la Cefepime, 36,4% à l'Aztreonam, 91% à l'Imipénème, 34% à la Gentamicine, 84% à la Tobramycine, 88,6% à l'Amikacine, 63,6% à la Nétilmicine, 86,3% à la Ciprofloxacine, 54,5% à la Lévofloxacine, 40,9% à la Fosfomycine, et 100% à la Colistine. L'antibiothérapie empirique était adaptée chez 38,5% des malades. L'antibiothérapie définitive était à base de l'association d'une β-lactamine anti-pyocyanique et d'un aminoside dans 49% des cas. La mortalité globale était de l'ordre de 36% des cas. *P.aeruginosa* est une bactérie qui préoccupe beaucoup les réanimateurs. Elle est fréquente et responsable d'infections graves dans les unités de soins intensifs. La surveillance de l'épidémiologie locale des résistances acquises, un usage raisonnable 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 *P.aeruginosa*.

Mots clé Infection nosocomiale- *Pseudomonas*- Réanimation.

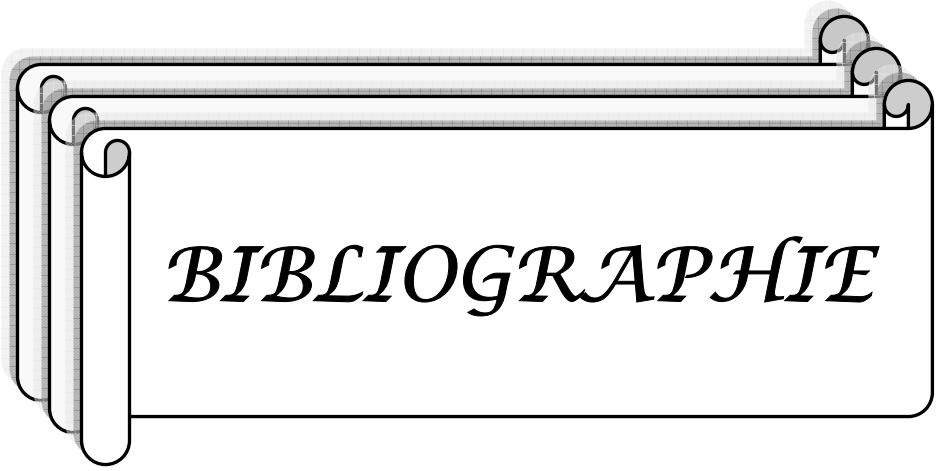
Abstract

In recent decades, *P.aeruginosa* has become an important hospital pathogen because of the frequency and severity of infections. Within the hospital, resuscitation services units are endemic to high potential for this bacterium. The aim of this study was to review the epidemiological, clinical, therapeutic, and evolutionary nosocomial infections with *P.aeruginosa* occurred in the intensive care unit of the Avicenna military hospital of Marrakech, between 1 January 2007 and June 30, 2008, and to define the current status of antibiotic susceptibility of this bacterium Results: Among 640 patients hospitalized during the study period, 39 or 6% experienced at least one episode of nosocomial infection in *P.aeruginosa*. The average age of patients was 51.3 years. Lung infections were the majority (46.1%), followed by bacteraemia (28.2%). The average rate of susceptible strains was 56.8% for Ticarcillin, 25% to Piperacillin, 79.5% to Ceftazidime, 77.2% to Cefsulodin, 47.8% to Cefepim, 36.4% to Aztreonam, 91% to Imipenem, 34% to Gentamicin, 84% to Tobramycin, 88.6% to Amikacin, 63.6% to Netilmicin, 86.3% to Ciprofloxacin, 54.5% for Levofloxacin, 40.9% to Fosfomycin and 100% for Colistin. The empirical antibiotic therapy was appropriate in 38.5% of cases. The final antibiotic therapy was based on a combination of beta-lactam anti-*P.aeruginosa* and an aminoglycoside in 49% of cases. The overall mortality was about 36% of cases. *P.aeruginosa* is a bacterium of great concern to intensivists. It is responsible for frequent and severe infections in intensive care units. 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 *P.aeruginosa*.

Key Words Nosocomial infection- *Pseudomonas*- Intensive care unit.

ملخص

2008	30	2007	1	
	640			
			%6	39
			%28.2	%46.1
			%79.5	51.3
			%34	%25
			%91	%56.8
			%36,4	%47,8
			%86.3	%77.2
			%63.6	%88.6
			%100	%84
				%40.9
				%54.5
				%38.5
				%49
				%36



BIBLIOGRAPHIE

1. Talon D, Bertrand X.

Severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In: Hauser, Rello, editors. Severe infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

Kluyver publisher;2004.p.115-25.

2. 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.

3. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebelling B.

Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of health care workers.

Clin Infect Dis 1993;16:372-376.

4. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.

Nosocomial infections in medical care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.

Crit Care Med 1999;27:887-892.

5. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF.

Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*.

Am J Respir Crit Care Med 1998;157:978-984.

6. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C.

Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units.

JAMA 1996 ;275:866-869.

7. Kienlen J.

Infections à pyocyaniques en réanimation.

Conférences d'actualisation SFAR, Elsevier, Paris;1998.P:551-567.

8. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'action sociale, Comité technique national des infections nosocomiales.

100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales – deuxième édition, 1999.

www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html, consulté le 12 janvier 2007.

9. Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library.

Scanning Electron Micrograph of *Pseudomonas aeruginosa*.

Commons.wikimedia.org/wiki/File:Pseudomonas_aeruginosa_SEM.jpg, consulté le 26 octobre 2009.

10. Anzai Y, Kim H, Park JY, Wakabayashi H, Oyaizu H.

Phylogenetic affiliation of the pseudomonal based on 16S rRNA sequence.
Int J Syst Evol Microbiol 2000;50:1563-89.

11. Swings J, De Vos P, Van Den Mooter M, De Ley J.

Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981, to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981).
Int J Syst Bacteriol 1983;33:409-13.

12. Fox GE, Wisotzkey JD, Jurtshuk PJ.

How close is close: 16S rRNA sequence identity may not be sufficient to guarantee species identity.

Int J Syst Bacteriol 1992;42:166-70.

13. A. Lazdunski.

Pseudomonas aeruginosa: modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste.
Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:523-526.

14. Ruimy R, Andremont A.

Quorum-sensing chez *Pseudomonas aeruginosa*: mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition.

Réanimation 2004;13:173-184.

15. Spikler T, Coenye T, Vandamme P, Lipuma JJ.

PCR-based assay for differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from other *Pseudomonas* species recovered from cystic fibrosis patients.

J Clin Microbiol 2004;42:2074-9.

16. Paterson DL.

The epidemiological profile of infections with multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species.

Clin Infect Dis 2006;43Suppl2:S43-8.

17. Aloush V et al.

Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factor and clinical impact.
Antimicrob Agents Chemother 2006;50(1):43-8.

18. 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.

19. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, De la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC et al.
Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit.

J Hosp Infect 2003;53:274-82.

20. Lashéras A et al.

Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale.
Med Mal Infect 2006;36:99-104.

21. 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.

22. Arsalane H.

Infection à *Pseudomonas* en réanimation.

Thèse Doctorat Médecine, Casablanca; 1997, n°82, 80 pages.

23.] 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.

24. Hanberger H, Garcia-rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ et al.
Antibiotic susceptibility among aerobic Gram negative bacilli in intensive care units in 5 european countries.

JAMA 1999;281:67-71.

25. Jarlier V, Fosse T, Philippon A.

Antibiotic susceptibility in aerobic gram negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study).

Intensive Care Med 1996;22(10):1057-65.

26. Anonyme.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from October 1986–April 1998, issued June 1998.
Am J Infect Control 1998;26(5):522–33.

27. 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.

28. Troillet K, Samore MH, Carmeli Y.

Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and antibiotic susceptibility patterns.
Clin Infect Dis 1997;25:1094–8.

29. Baddour LM, Hicks DV, Tayidi MM, Roberts SK, Walker E, Smith RJ et al.

Risk factor assessment for the acquisition of fluoroquinolone-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a community-based hospital.
Microb Drug Resist 1995;1:219–22.

30. Rossolini GM, Mantengoli E.

Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin Microbiol Infect 2005;11(4):17–32.

31. Chatzinikolaou I A-SD et al.

Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer.
Arch Intern Med 2000;160:501–09.

32. Meynard JL et al.

Pseudomonas aeruginosa infection in human immunodeficiency virus infected patients.
J Infect 1999;38(3):176–81.

33. Vidal et al.

Pseudomonas aeruginosa in patients infected with HIV type 1.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;38(3):176–81.

34. Jarvis WR, Martone WJ.

Predominant pathogens in hospital infections.
J Antimicrob Chemother 1992;29(Suppl A):19–24.

35. 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.

36. Cattoen C, Levent T, Grandbastien B, Descamps D, Bouillet L, Coignard B et al.

Observatoire régional *Pseudomonas aeruginosa* du Nord-Pas-de-Calais : Données épidémiologiques et microbiologiques.

Med Mal Infect 1999;29:160-6.

37. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C et al.

Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units.

Intensive Care Med 2001;27:1263-8.

38. Talon D, Thouverez M, Bertrand X.

Rôle des *Pseudomonas* et apparentés dans les infections nosocomiales.

Hygiènes 2007;15:57-61.

39. Cholley P, Thouverez M, Floret N, Bertrand X, Talon D.

The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*.

Intensive Care Med 2008;34:1428-33.

40. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF.

Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*.

Am J Respir Crit Care Med 1998;157:978-84.

41. Ruiz L, Dominguez MA, Ruiz N, Vinas M.

Relationship between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting.

Arch Med Res 2004;35:251-7.

42. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, et al.

Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit.

Thorax 1998;53:1053-8.

43. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE.

Characteristics of polyclonal endemicity of colonization in intensive care units. Implications for infection control.

Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1212-9.

44. Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Franciolo P.

Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units.

Intensive Care Med 2004;30:1964-8.

45. Bertrand X, Bailly P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D.

Largeoutbreak in a intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump.

Clin Infect Dis 2000;31:e9-e14.

46. 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;34(5 Suppl 1):S41-S49.

47. 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.

48. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M.

Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlet.

Crit Care Med 2002;30:2222-8.

49. Grundmann H, Kropec A, Hartung D, Berner R, Daschner.

Pseudomonas aeruginosa in a neonatal intensive care unit: Reservoirs and ecology of the nosocomial pathogen.

J Infect Dis 1993;168:943-7.

50. Rudnick JR, Beck-Sague CM, Anderson RL, Schable B, Miller JM, Jarvis WR.

Gram-negative bacteremia in open-heart-surgery patients traced to probable tap-water contamination of pressuremonitoring equipment.

Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:281-5.

51. Ruiz L, Dominguez MA, Ruiz N, Viñas M.

Relationship Between Clinical and Environmental Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital Setting.

Arch Med Res 2004;35:251-7.

52. 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-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.

53. Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D.

Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*: origine exogène ou endogène de la bactérie responsable?

Pathol Biol 2009;57:9-12.

54. Eller J et al.

Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function.

Chest 1998;113:1542-1548.

55. 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.

56. Fagon JY et al.

Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species.

Clin Infect Dis 1996;23:538-542.

57. 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.

58. 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.

59.kollef et al.

Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator associated pneumonia.

Chest 2006;129(5):p.1210-8.

60. 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.

61.Colin G.

Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* résistants.

Thèse Doctorat Médecine, Paris Descartes;2006,46pages.

62.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.

63.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.

64.Combes A et al.

Impact of piperacillin resistance on the outcome of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia.

Intensive care Med,2006.

65.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.

66. Auboyer C.

Pseudomonas aeruginosa: de la colonisation à l'infection.

Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:531-533.

67. 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.

68. 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.

70. Dahyot C, Laksiri L, Mimoz O.

Pneumopathies nosocomiales.

Les essentiels 2005,p.527-532.

71. Donati S, Demory D, Papazian L.

Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique.

Conférences d'actualisation SFAR 2003,p.693-704.

72. Chastre J, Fagon JY.

Ventilator-associated pneumonia.

Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.

73. Rello J et al.

Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*.

Clin Infect Dis 1996;23:973-978.

74. Brewer SC et al.

Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*.

Chest 1996;109:1019-1029.

75. Hogan DA, Kolter R.

Pseudomonas-Candida interactions: an ecological role for virulence factors.

Science 2002;296:2229-32.

76. Hogan DA, Vik H, Kolter R.

A *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule influences *Candida albicans* morphology.

Mol Microbiol 2004;54(5):1212-23.

77. Roux D, Ricard JD, Dreyfuss D, De Prost N, Grossin M, Saumon G.

Impact de la colonisation des voies aériennes à *Candida albicans* sur l'émergence d'une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* chez le rat.

Réanimation 2006;15:S43.

78. Neely AN, Law EJ, Holder IA.

Increased susceptibility to lethal *Candida* infections in burned mice preinfected with *Pseudomonas aeruginosa* or pretreated with proteolytic enzymes.

Infect Immun 1986;52(1):200-4.

79. Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, Adrie C et al.

Candida colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia.

Chest 2006;129(1):110-7.

80. Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B, Sendid B, Di Pompeo C, Dewavrin F et al.

Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction: a preliminary retrospective case-control study.

Intensive Care Med 2007;33(1):137-42.

81. Vidal F et al.

Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Analysis of 189 episodes. Arch Intern Med 1996;156(18):2121-6.

82. 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.

83. Aliaga L et al.

A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia.

J Med Microbiol 2002;51(7):615-9.

84. Boffi E.

Traitemet et Pronostic des bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*.

Thèse Doctorat Médecine, Genève;2004,n°10406.

85. Chamot E et al.

Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia.

Antimicrob Agents Chemother 2003;47(9):2756-64.

86. 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.

87.Chen SC et al.

Pseudomonas aeruginosa bacteraemia.Is pancreatobiliary disease a risk factor?

Med J Aust 1993;159 (9):592–7.

88.Micek ST et al.

Pseudomonas aeruginosa blood stream infection:importance of appropriate initial antimicrobial treatment.

Antimicrob Agents Chemother 2005;49(4):1306–11.

89.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.

90.Krcmery V KJ et al.

Pseudomonas aeruginosa bacteraemia in cancer patients.

Journal of infection 2006;52:461–464.

91. Escande MC,Herbrecht R.

Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study.

Support care cancer1998;6(3):273–80.

92. Gavazzi G et al.

Bloodstream infection:difference between young-old,old, and old-old patients.

J Am Geriatr Soc 2002;50(10):1667–73.

93. Siegman-Igra et al.

Pseudomonas aeruginosa bacteremia: an analysis of 123 episodes.

Int J Infect Dis 1998;2(4):211–5.

94.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.

95. Weinstein MP et al.

The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s.
Clin Infect Dis 1997;24(4):584-602.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. 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(Suppl 2):S133-45.

102. 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.

103. Delcour J et al.

Infections urinaires nosocomiales acquises en réanimation de 1997 à 2001.
Ann Fr Anesth Réanim 2002;21(suppl 1):264S-268S.

104. Centers for Disease Control.

Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections.

MMWR 1992;41:783-787.

105. Boutiba I et al.

Épidémie d'infections urinaires nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques.

Pathol Biol 2003;51:147-150.

106. 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.

107. Slanza B, Badaoui H, Gholizadeh Y, Bure-Bossier.

Épidémie d'infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* de sérotype O :11 multirésistants.

Med Mal Infect 1997;27:658-62.

108. Ben Redjib S, Ghozzi R, Ben Salah D, Kamoun A.

Les infections urinaires nosocomiales en milieu de réanimation.

Biologie Infectiologie 1998 – TOME IV (3)– N° SPECIAL

109. C-CLIN Paris- Nord.

Infections du site opératoire.

www.cclinparisnord.org/Usagers/infect/ISO.htm, consulté le 10 Septembre 2009.

110. 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.

111. O'Donoghue MAT, Allen KD.

Costs of an outbreak of wound infections in an orthopaedic ward.

J Hosp Infect 1992;22:73-9.

112. Houang ET, Buckley R, Williams RJ, O'Riordan SM.

Outbreak of plaster-associated *Pseudomonas* infection.

Lancet 1981;1:728-9.

113. Houang ET, Buckley R, Smith M, O'Riordan SM.

Survival of *Pseudomonas aeruginosa* in plaster of Paris.

J Hosp Infect 1981;2:231-5.

114. 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.

115. National Nosocomial Infections Surveillance System report.

Data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999.

Am J Infect Control 1999;27:520-32.

116. 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.

117. 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.

118. Timsit J.F.

Infections liées aux cathéters: aspects microbiologiques.

Ann Fr Anesth Réanim 2005;24:282-284.

119. 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.

120. Arnow PM, Quimaging EM, Beach M.

Consequences of intravascular catheter sepsis.

Clin Infect Dis 1993;16:778-84.

121. Daltrey D, Rhodes B, Chattwood J.

Investigation into the microbial flora of healing and non-healing decubitus ulcers.

J.Clin.Pathol 1981;34:701-705.

122. James H.

The microbial burden and healing rate of pressures sores.

Journal of Wound Care 1994;3:274-276.

123. Pometan JP et al.

Flore bactérienne et escarre.

Le moniteur hospitalier 1989;3-4.

124. Meaume S.

Escarres in Infection de la peau et des parties molles. In : P.Veyssier, J.Belmin. Conduites à tenir dans les infections du sujet âgé.

Editions Masson, Issy-les-moulineaux ;2004.P:67-78.

125. Vilain R.

High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients: implications for management.

Clin. Expl. Dermatol. 1991;16:250-253.

126. Lutsar I, McCracken Jr GH, Friedland IR.

Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid.

Clin Infect Dis 1998;27:1117-27.

127. 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.

128. 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.

129. Lipman J, Allworth A, Wallis SC.

Cerebrospinal fluid concentration of high-doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis.

Clin Infect Dis 2000;31:1131-3.

130. 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.

131. 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.

132. Buchholz HW, Engelbrecht H.

Über die Depotwirkung eider Antibiotics bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos.

Chirurg 1970;41:511-5.

133. Boselli E, Allaouiche B.

Diffusion osseuse des antibiotiques.

Presse Med 1999;28:2265-76.

134. Rains CP, Bryson HM, Peters DH.

Ceftazidime: An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy.

Drugs 1995;49:577-617.

135. 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.

136. Lew DP, Waldvogel FA.

Use of quinolones in ostemyelitis and infected orthopaedic prosthesis.

Drugs 1999;58(Suppl 2):85-9.

137. Bach MC, Cocchetto DM.

Ceftazidime as single-agent therapy for Gram-negative aerobic bacillary osteomyelitis.

Antimicrob Agents Chemother 1987;3:1605-8.

138. De Bastiani G, Nogarin L, Molinaroli F, Bragantini A, Fostini R.

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

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

139. 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.

140. Barza M, Doft B, Lynch E.

Ocular penetration of Ceftriaxone, Ceftazidime, and Vancomycin after subconjunctival injection in humans.

Arch Ophtalmol 1993;111:492-4.

141. Doft BH, Barza M.

Ceftazidime or Amikacin: choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis.

Arch Ophtalmol 1994;112:17-8.

142. Denis F, Mounier M, Adenis JP.

Étude du passage intra-oculaire de la Péfloxacine chez l'homme et le lapin. Humeur aqueuse et vitrée.

Pathol Biol (Paris) 1987;35:772-6.

143. 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.

144. Mochizuki K, Yamashita Y, Torisaki M, Komatsu M, Tanahashi T, Kawasaki K.

Intra-ocular kinetics of Ceftazidime (Modacin).

Ophtalmic Res 1992;24:120-4.

145. Axelrod JL, Kochman RS, Horowitz MA, Youngworth L.

Ceftazidime concentrations in human aqueous humor.

Arch Ophtalmol 1984;102: 923-5.

146. 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.

147. Xiong YQ, 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.

148. 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.

149. 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.

150. 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.

151. Ben Abdallah H , Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A, Sahnoun O, Elargoubi A, Mastouri M.
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir.

Med Mal Infect 2008; 38:554-556.

152. Rio Y , Pina P, Jurin F, Allouch P , Didion J, Chardon H, Chiche D.

Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques, isolés chez des malades de soins intensifs français en 1998. Phénotypes de résistance aux β -lactamines. Étude ESCRIME.

Pathol Biol 2002;50:12-7.

152. Walkty A, DeCorby M, Nichol , Mulvey M R, Hoban D, Zhanel G.

Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian intensive care units as part of the Canadian National Intensive Care Unit study;

Diagn Microbiol Infect Dis 2008;xxx-xxx

153. Elouennass M , Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui S.

Epidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002-2005) .

Med Mal Infect 2008;38:18-24.

154. Drissi M, Baba Ahmed Z, Dehecq B , Bakour R , Plésiat P ,Hocquet D.

Antibiotic susceptibility and mechanisms of β -lactam resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*: First report in Algeria.

Med Mal Infect 2008;38:187-191.

155. Watine J, Hassini J, Cavallo JD.

Le portage prolongé et la diffusion clonale interhospitalière des *P.aeruginosa* multirésistants de sérotype O: 12 sont-ils liés ? Étude multicentrique.

Pathol biol 2001;49:620-3.

156. Hance P, Fabre R, Leblanc F, Cavallo JD.

Corrélation entre la sensibilité à la Fosfomycine et la présence d'une pénicillinase PSE-1 chez *P.aeruginosa*.

Pathol Biol 2001;49:12-5.

157. Husson MO, Hamze M, Verhille S, Izard D.

Pseudomonas et Burkholderia. In: Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C, editors.

Précis de bactériologie clinique.

Paris: ESKA; 2000. p. 1259-85.

158. Kalai S, Jouaihia W, Mahjoubi F, Ghozzi R, Thabet L, Ben Redjeb S et al.

Pseudomonas aeruginosa : Étude multicentrique de la résistance aux antibiotiques (1999-2000).

Tun Med 2004;82:1070-4.

159. Hamze M, Daboussi F, Izard D.

Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques : étude sur quatre ans (1998-2001) au nord du Liban.

Med Mal Infect 2004;34:321-324.

160. Munck A, Bingen E, Lebourgeois M, Navarro J.

Infections à *Pseudomonas* dans la mucoviscidose: aspects microbiologiques et prise en charge antibiotique.

Med Mal Infect 1998;28:150-8.

161. 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.

162. 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.

163. 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.

164. Dunn M, Richard G, Wunderink.

Ventilator-Associated Pneumonia Caused By *Pseudomonas* Infection.

Chest 1992, Volume 16, Number 1.

165. Safdar N, handelman J, Maki Dg.

Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis.

Lancet Infect Dis 2004;4(8):519-27.

166. Bedos J.

Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ann Fr Anesth Réanim 2003;22:534-538.

167. P Denneren et al.

Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia.

Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1371-5.

168. Dautremont J.

Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* en médecine interne : revue rétrospective de 51 épisodes.

Thèse Doctorat Médecine, Paris;2007,62pages.

169. 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.

170. Rello J, Jubert P, Valles J, Artigas A, Rue M, Niederman MS.

Evaluation of outcome for intubation patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*.

Clin Infect Dis 1996;23:973-8.

171. Garibaldi RA et al.

Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization.

N Engl J Med 1974;291:215-219.

172. 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.

173. Leclercq B.

Mesures d'isolement géographique et technique chez les malades porteurs de bactéries multirésistantes aux antibiotiques en reanimation.

Réan urg 1997 ; 6:228-236.

174. Struelens MJ.

Stratégies d'investigation en cas d'épidémie à *P.aeruginosa* et *S.maltophilia*.

Med Mal Infect 1998 ;28 :102-108.

175. 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.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

ANNEXES

Fiche de recueil des données « INFECTION A

PSEUDOMONAS EN MILIEU DE REANIMATION »

I. Données démographiques :

Numéro patient :

Nom :

Prénom :

Genre :

Age :

Origine/résidence :

Service d'origine :

Date d'entrée à l'hôpital :

Date du premier prélèvement clinique positif à *P.aeruginosa* :

Epidémie à *P.aeruginosa* : Oui/Non

Délai d'hospitalisation avant le premier prélèvement positif à *P.aeruginosa* :

Date de sortie de l'hôpital :

Durée d'hospitalisation :

II. Motif d'hospitalisation :

III. Aspects cliniques de l'IN à *P.aeruginosa*:

1. Pneumopathie à *P.aeruginosa* :

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Evolution :

2. Bactériémie à *P.aeruginosa* :

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Evolution :

3. IUN à *P.aeruginosa*:

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Evolution :

4. ISO à *P.aeruginosa*:

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Type de Chirurgie en cause :

Evolution :

5. Infection sur cathéter veineux central à *P.aeruginosa*:

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Site d'insertion du cathéter :

Délai d'insertion du cathéter avant l'apparition de l'infection :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Evolution :

6. Infection cutanée à *P.aeruginosa* :

Facteurs de risque d'acquisition de *P.aeruginosa* :

Caractéristiques cliniques et paracliniques du patient :

Evolution :

7. Autres sites d'IN à *P.aeruginosa* :

8. Association d'IN à *P.aeruginosa* :

IV. Profil de sensibilité et de résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques :

-Nombre de prélèvements :

-Nature de prélèvements :

-Date de prélèvements :

-Sérotype :

-Antibiogramme :

Antibiogramme : S, I, ou R	Prélèvement 1	prélèvement 2	prélèvement 3
Ticarcilline			
Pipéracilline			
Céfoxitine			
Céfotaxime			
Céftazidime			
Céfsulodine			
Aztreonam			
Céf épime			
Imipénème			
Gentamicine			
Tobramycine			
Amikacine			
Nétilmicine			
Ciprofloxacine			
Lévo floxacine			
Fosfomycine			
Cotrimoxazole			
Colistine			

-Présence d'autres germes dans le prélèvement :

- Oui/non
- Si oui, nature du germe :

V. Traitement :

1. Antibiothérapie :

-Pour chaque antibiotique prescrit :

Nom(DCI)	Date d'instauration	Voie d'administration	Doses	Date d'arrêt	Durée

-Antibiothérapie initiale adaptée : Oui/Non

-Antibiothérapie définitive adaptée : Oui/Non

-Monothérapie : Oui/Non

-Bithérapie : Oui/Non

-Trithérapie : Oui/Non

-Délai de prescription de l'antibiothérapie adaptée :

-Durée totale de l'antibiothérapie adaptée :

2. Autres traitements associés à l'antibiothérapie :

- Oui/Non
- Si oui, lesquels :

VI. Evolution :

-Guérison de l'épisode d'IN à *P.aeruginosa* : Oui/Non

-Délai d'apyrexie(h) :

-Prélèvements de contrôle :

- Oui/Non
- Si oui, date du premier prélèvement de contrôle négatif :

-Récidive de l'IN à *P.aeruginosa* :

- Oui/Non
- Si oui, détails :

-Récidive de l'IN à autres germes :

- Oui/Non
- Si oui, détails :

-Autres complications :

-Patient décédé pendant l'hospitalisation :

- Oui/Non
- Si oui, date et causes du décès :

-Durée h'hospitalisation :

-Détails des dernières circonstances du suivi :
