République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA FARES de Médéa

Faculté des sciences

Mémoire

Présenté pour obtention de diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et la vie

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Par :

AMARA Rania

GADOURI Souhila

KOULAL Sara

Thème :

Etude rétrospective de la sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au niveau de l'EPH de Médéa

Soutenue publiquement le : 23/06/2024., Devant le jury composé de :

AINAS Mahfoud	MCA	U. Médéa	Président
HAMZA Imane	MCB	U. Médéa	Examinatrice
BELKACEM Imane	MCA	U. Médéa	Promotrice

Année universitaire 2023/2024

REMERCIEMENTS

Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'il est, sans le bon Dieu tout puissant qui nous guidés sur le droit chemin et nous a donné le courage et la volonté de continuer et de terminer nos études.

Nos vifs remerciements s'adressent à notre ***promotrice Mme. BELKACEM IMANE****. D'avoir accepté d'assurer l'encadrement du présent mémoire.*

Nos remerciements sont adressés également au ***membres du jury, Mme HAMZA IMANE et Monsieur AINAS MAHFOUD*** *qui ont consacré un peu de leur temps et ont bien voulu accepter de juger ce modeste travail.*

Nos profonds remerciements vont également à tous les enseignants du département des sciences de la nature et de la vie et particulièrement ceux de la spécialité de microbiologie appliquée qui ont veillé à notre formation et qui ont améliorées nos connaissances.

Sans oubliée « ***monsieur CHAOUADI Moustapha*** *»et «* ***monsieur MAZIGHI Walid*** *» Pour leur aide, leurs conseils, leur écoute, leur orientation ainsi que leur disponibilité qui ont été cruciales à l'élaboration de ce mémoire.*

En fin, nous remercions tous ceux qui nos aidé de loin ou de pré pour l'élaboration de ce travail une énorme.

Merci à ***nos parents*** *pour leurs soutiens, leur encouragement et leurs patiences durant ces années d'études.*

Dédicaces

Avant tout, louange au Dieu le plus puissant pour ce qu'il nous a donné,
Comme santé, volonté

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail à

Ceux que j'ai tant aimé avec beaucoup d'affection et je suis très fière de les avoir et tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'amour et le respect que je leur porte :

Mes très chers parents ***Nourreddine*** *et* ***Malika***

Mes sœurs ***Samia, Sara*** *et* ***Donia***

Mon cher frère ***Abdou***

A tous les moment d'enfance passés avec toi,

En gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé.

*Aux petits-enfants (****Kousay, Mohamed, Djana*** *et* ***Rital Makka****)*

A mon oncle ***Mahfoud*** *et son fils* ***Ayoub***

Mes cousins ***Manar*** *et* ***Doudi***

A toute ma famille : oncles, tantes, cousins et cousines

A mes chères amies mes adorables pour les moments qu'on a passés ensemble, surtout ***Feriel, Khaoula*** *et* ***mimi.***

A mes binômes ***Sara*** *et* ***Souhila****.*

Mes enseignants de primaire, CEM, lycée et université

Toute personne qui, pendant le long parcours de mes études, m'a aidé de près ou de loin pour arriver à ce moment où j'obtiens mon diplôme

Rania

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrasses, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère,

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père ***ABD Kader***

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non amés exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère ***Zahra***

A mes chères sœur ***ratiba, karima, fatima, Khadidja*** *et* ***ahlam,*** *et mon bras droit hamza et Saïd aussi qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.*

Que Dieu les protége et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon adorable enfant qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille,

A tous les amis que j'ai connu jusqu'à Maintenant surtout ***feriel youssra, khawla, hadjer*** *et* ***hadjer, malak, marwa, rana, nihad,*** *et à la fin R.bourass.*

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Sans oublier mon binôme ***souhila*** *et* ***Rania*** *pour son soutien moral, sa patience et sa comprehension tout au long de ce projet*

Sara

Dédicaces

Tout d'abord, je remercierle Dieu, notre créateur de m'avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Je dédie ce travail À ma mère, la source de tendresse et la lumière qui guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite, pour tous ses sacrifices consentis, et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, je t'aime maman.

À mon père, mon premier amour, que je le remercie énormément pour ses efforts, ses conseils et sa surveillance.

À mes chers frères mes bras droit : ***Mohamed*** *et* ***ABD El raouf****.*

À mes sœurs les plus douce et les plus belles du monde : ***hassiba Missou widad*** *et* ***amel.***

À mes trés chère petits la source de joie et de bonheur dans ma vie : ***Ouaiss Nouna Amir Rita Soudjoud yasser Raouad*** *et* ***baraa.***

À mon très chère époux la lumière de mon cœur, ***Youcef*** *je le prix de nous protéger et de nous aider à rester unis et heureux pour l'éternité*

À tout ce que je connais sans exceptions.

À mes binômes : ***Sara*** *et* ***Rania****, j'offre mes bénédictions a tous ceux qui m'ont soutenu dans l'accomplissement de ce travail.*

Souhila

Résumé

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste présente dans l'environnement (eau, sol) qui peut causer des infections graves, surtout chez les patients fragilisés (immunodéprimés, hospitalisés, etc.). Le but de ce travail était une étude rétrospective de la sensibilité aux antibiotique de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au niveau de EPH de Médéa. Au cours de notre étude réalisée au niveau de l'hôpital de Mohammed BOUDIAF de Médéa durant la période datant 2014/2023 sur 287 patients. Les résultats obtenus ont montré que *Pseudomonas aeruginosa* représente respectivement 52.61% des cas et une prédominance masculine avec une fréquence élevée chez les patients adultes 64.11%. La plupart des isolats provenaient de pus dans l'infection nosocomial 73.96%, et Xanthochromies 41.46% chez les méningites et 100% des urines dans l'infection urinaire, les *Pseudomonas aeruginosa* a été isolé dans différents services alors le service de chirurgie infantile (CCI) était la principale source. Dans notre série, le profil de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* a montré des proportions élevées de la sensibilité aux antibiotiques vis-à-vis la Pipéracilline et l'Amikacine avec un taux similaire estimé à 16.88%.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa* - étude rétrospective - sensibilité aux antibiotique - infections - EPH de Médéa.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic bacterium present in the environment (water, soil) that can cause serious infections, especially in fragile patients (immunodepressed, hospitalized, etc.). The aim of this study was to retrospectively assess the antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the EPH in Médéa.During our study carried out at the Mohammed BOUDIAF hospital in Médéa during the period dating from 2014/2023 on 287 patients. The results obtained showed that *Pseudomonas aeruginosa* represents respectively 52.61% of cases and a male predominance with a high frequency in adult patients 64.11%. Most isolates came from pus in nosocomial infection 73.96%, and Xanthochromy 41.46% in meningitis and 100% from urine in urinary tract infection. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in different departments, while the children's surgery department (CCI) was the main source. In our series, the sensitivity profile of *Pseudomonas aeruginosa* showed high proportions of antibiotic sensitivity to Piperacillin and Amikacin, with a similar rate estimated at 16.88%.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa* - retrospective study -antibiotic sensitivity - infections -

Mohammed BOUDIAF hospital in Médéa.

ملخص

الزائفة الزنجارية هي بكتيريا انتهازية موجودة في البيئة (الماء والتربة) والتي يمكن أن تسبب التهابات خطيرة، خاصةً لدى المرضى الضعفاء (مرضى الضغط المناعي، نزلاء المستشفيات، إلخ). كان الهدف من هذه الدراسة هو الفحص بأثر رجعي لقابلية التأثر بالمضادات الحيوية لبكتيريا الزائفة الزنجارية المعزولة من المستشفى الأوروبي للسرطان في ميديا.

أجريت الدراسة التي أجريناها في مستشفى محمد بوضياف في المدية خلال الفترة 2023/2014 على 287 مريضً

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن الزائفة الزنجارية تمثل 52.61% من الحالات وكانت الغلبة للذكور مع ارتفاع نسبة التردد في المرضى البالغين 64.11%. جاءت معظم العزلات من القيح في عدوى المستشفيات 73.96% في عدوى المستشفيات 73.96%، والزانثو 41.46% في التهاب السحايا و100% في البول في عدوى المسالك البولية، وقد تم عزل الزائفة الزنجارية في مختلف المصالح بينما كان قسم جراحة الأطفال المصدر الرئيسي. في سلسلتنا، أظهر ملف حساسية الزائفة الزنجارية نسبًا عالية من الحساسية للمضادات الحيوية للبيراسيلين والأميكاسين بنسبة مماثلة تقدر بـ 16.88%.

حساسية المضادات الحيوية - الالتهابات-الكلمات المفتاحية: الزائفة الزنجارية دراسة بأثر رجعي مستشفى محمد بوضياف في المدية

Sommaire

Remerciement

Résumé

Table des matières

Liste des figures

Liste des photos

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Partie 01 : Partie bibliographique

Introduction 1

Chapitre 01. Généralités sur Pseudomonas aeruginosa

1. Historique 2
2. Nomenclature 2
3. Position taxonomique 2
4. Habitat 3
5. Mode de transmission 4
   5.1. Au niveau de l'hôpital 4
6. Caractéristique bactériologique 4
   6.1. Caractères morphologiques 5
   6.2. Caractères culturaux 5
   6.3. Caractères biochimiques 5
   6.4. Données sur le génome de *Pseudomonas aeruginosa* 6
7. Facteurs de pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* 6
   7.1. Facteur de virulence cellulaire 6
   7.2. Les facteurs de virulence membranaires (structuraux) 7
      7.2.1. Flagelle 7

7.2.2. Les pili de type IV et Systèmes Cup 8
7.2.3. Lipopolysaccharide (LPS) 9
7.2.4. Alginate 9
7.3. Les facteurs de virulence extracellulaires (sécrétés) 10
7.3.1. Hémolysines 11
7.3.2. Toxines 11

Chapitre 02. Infection causée par Pseudomonas aeruginosa

1. Définition d'une infection 12
2. Facteurs favorisants l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* 13
3. Infections à Pseudomonas aeruginosa 13
4. Pouvoir pathogène 14
5. Les infections à bacille pyocyanique 14
5.1. Infections pulmonaires 14
5.2. Bactériémies 15
5.3. Infections urinaires 15
5.4. Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) 15
5.5. Infections cutanées 16
5.6. Infections oculaires 16
5.7. Infections méningées 16
5.8. Endocardites 16
5.9. Infections ostéo-articulaires 17
5.10. Infections digestives 17

CHAPITRE 03. Résistance aux antibiotiques

1. Définition 19
2. Classification des antibiotiques 20
3. Résistance aux antibiotiques 23
3.1. Résistance naturelle 23
3.2. Résistance acquise 24
3.2. La multi-résistance 26
4. Mécanismes de résistance par famille d'antibiotiques 26
4.1. Les bêta-lactamines 26
4.2. Mécanismes non enzymatiques 27
4.2.1. Systèmes d'efflux actif 27
4.2.2. Aminosides 27
4.2.3. Modification enzymatique 27
4.2.4. Modification de la perméabilité membranaire 28
4.2.5. Résistance par efflux actif 28
4.2.6. Résistance par modification de la cible ribosomale 28
4.2.7. Rôle de l'opéron oprH-phoP–phoQ dans la résistance aux aminosides 29
5. Fluoroquinolones 29
5.1. Par modification de la cible 29
5.2. Par efflux actif 30

Partie 02 : Etude expérimental

1. Objectifs 31
2. Type et durée de l'étude 31
1. MATERIELS ET METHODES 32
1.1. Lieu d'étude 32
1.2. Type de prélèvement 32
1.3. Population d'étude 33
1.4. Récolte des données 33
2.Résultat 34

2.1. Etude de population……..……..34
2.2. DIVERS 34
2.2.1. Répartition selon le sexe 34
2.2.2. Répartition selon L'Age 35
2.2.3. Répartition selon La nature de prélèvement 36
2.2.4. Répartition selon le service 37
2.3. LCR 38
2.3.1. Répartition selon le sexe 38
2.3.2. Répartition selon L'Age 39
2.3.3. Répartition selon La nature de prélèvement 40
2.3.4. Répartition selon le service 41
2.4. ECBU 42
2.4.1. Répartition des patients selon le sexe 42
2.4.2. Répartition selon l'Age 43
2.4.3. Répartition selon la nature de prélèvement 44
2.4.4. Répartition selon le service 45
2.5. Répartition selon l'antibiotique (DIVERS, LCR, ECBU) 46
Partie 03 : Discussion général …….....47
Partie 04 : Conclusion……...53
Références bibliographiques…….……54
Annexes…….68

Liste des tableaux

Tableau 1. Taxonomie de *Pseudomonas aeruginosa*.....3
Tableau 2. Les mécanismes de virulence et les effets pathogènes induits par les principaux.....10
Tableau 3. Classification des antibiotiques selon leur mode d'action.....21
Tableau 4. Les antibiotiques habituellement actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*.....23
Tableau 5. Principaux mécanismes acquis de résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*.....25
Tableau 6. Principales bêta-lactamines produit par *Pseudomonas aeruginosa* ***26***

Liste des figures

Figure 1. Structure du flagelle bactérienne. 8
Figure 2. Structure des pili de type IV 9
Figure 3. Porte d'entrée de l'hôpital de Mohammed BOUDIAF de Médéa 32
Figure 4. Répartition selon le sexe 34
Figure 5. Répartition des patients selon l'âge. 35
Figure 6. Répartition des patients selon l'âge %..... 35
Figure 7. Répartition des patients selon la nature de prélèvement..... 36
Figure 8. Répartition des patients selon le service. 37
Figure 9. Répartition des patients selon le sexe 38
Figure 10. Répartition des patients selon l'âge. 39
Figure 11. Répartition des patients selon la nature de prélèvement..... 40
Figure 12. Répartition des patients selon le service. 41
Figure 13. Répartition des patients selon le sexe 42
Figure 14. Répartition des patients selon l'âge. 43
Figure 15. Répartition des patients selon la nature de prélèvement..... 44
Figure 16. Répartition des patients selon le service. 45
Figure 17. Répartition des patients selon l'antibiotique..... 46

Liste des annexes

Tableau 7. Répartition des patients selon le sexe 68
Tableau 8. Répartition des patients selon l'âge.....68
Tableau 9. Répartition des patients selon la nature de prélèvement. 69
Tableau 10. Répartition des patients selon le service. 69
Tableau 11. Répartition des patients selon le sexe.....70
0Tableau 12. Répartition des patients selon l'âge.....70
Tableau 13. Répartition des patients selon la nature de prélèvement. 70
Tableau 14. Répartition des patients selon le service. 71
Tableau 15. Répartition des patients selon le sexe.....71
Tableau 16. Répartition des patients selon l'âge.....72
Tableau 17. Répartition des patients selon la nature de prélèvement. 72
Tableau 18. Répartition des patients selon le service. 73
Tableau 19. Répartition des patients selon l'antibiotique……...73

Liste des abréviations

IAS : infections associées aux soins.

LPS : Lipopolysaccharide.

ATB : antibiotiques.

IU : infections urinaires.

PCN : pyocyane.

ORL : oto-rhino-laryngologiques.

MLS : Macrolides-LincosamidesStreptogramines.

ADN : Acide Désoxy-ribo-Nucléique

ARN : Acide Ribo-Nucléique.

Opr : Outre membrane protéine.

AmpC : Amp Cyclique.

BLSE : ß-Lactamase à Spectre Etendu.

TIC : Ticarcilline.

FOS : Fosfomicine.

GN : Gentamicine.

CAZ : Céftazidime.

PIP : Pipéracilline.

CIP : Ciprofloxacine.

ARNr : ARN ribosomal.

C de sonde : Culture de sonde.

NN : Néonatologie.

URG : URGENCE.

CCI : chirurgie infantile.

GYN : Gynécologie.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines.

Péd : Pédiatre.

Onco : Oncologie.

Labo : Laboratoire.

MH: Medicine Homme.

MF: Medicine Femme.

AT : Aztréonam.

AK : Amikacine.

NET : Nétilmicine.

TOB : Tobramycine.

LEV : Lévofloxacine.

CL : Colistine.

Introduction

Depuis les années 50, les antibiotiques ont été utilisés pour prévenir et traiter les maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à des mortalités **(Torres *et al*., 2010).**

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que l'apparition des antibiotiques **(Lozniewski *et al*.,2010).** La résistance des bactéries aux antibiotiques reste aujourd'hui un problème majeur de santé publique, la situation apparaît particulièrement préoccupante en milieu hospitalier, où les *staphylocoques* et certains bacilles à Gram négatif ; *entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter,* sont souvent responsables d'infections dues à des souches multi-résistantes **(Soussy., 2007).**

Pseudomonas aeruginosa est un germe hospitalier multi-résistant responsable des infections nosocomiales, il est impliquée dans les pneumopathies chez les malades sous respirateur, les infections urinaires chez les malades sondés, les infections cutanées secondaires à des brûlures, les infections ostéo-articulaires sur matériel et d'autres infections en milieu hospitalier. Il est très résistant à un grand nombre d'antibiotiques, Cette bactérie semble pouvoir être facilement véhiculée par l'eau, par l'air et par des particules (poussières) ou surfaces contaminées. La facilité de la contagion s'explique par son caractère ubiquitaire, et – en milieu hospitalier – par le fait qu'elle peut facilement transférer ou acquérir des gènes de résistance à partir d'autres bactéries des souches proches, mais aussi d'espèces plus éloignées **(Palleroni., 1984).**

Nous avons structuré notre démarche en cinq chapitre interdépendant :

Les trois premiers chapitres, strictement théoriques, rassemblent d'une part des généralités sur *Pseudomonas aeruginosa* et les infections causées par cette bactérie, avec la sensibilité des différents types des antibiotiques sur la souche *Pseudomonas aeruginosa*.

Les deux dernier chapitres restants analytique traite les différents résultats obtenus au cours de notre étude pratique suivi d'une discussion dans laquelle nous essayerons d'interpréter nos résultats. On termine par une conclusion générale qui fera la synthèse des résultats tirés de l'ensemble des chapitres.

Dans ce contexte, notre travail a été entrepris dans le but d'étudier rétrospective de la sensibilité aux antibiotique de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au niveau de l'EPH de Médéa.

CHAPITRE 01

GÉNÉRALITÉS SUR

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

1. Historique

Le pathogène bactérie opportuniste actuellement connu sous le nom de *Pseudomonas aeruginosa* a reçu plusieurs noms tout au long de son histoire basée sur la coloration bleu-vert caractéristique produite en culture. (Bacillus pyocyaneus, *Pseudomonas* polycolor, Bakterium aeruginosa et *Pseudomonas* pyocyaneus) (**Botzenhart K., 1993**).

Sédillot en 1850 a été le premier à constater que la décoloration des pansements chirurgicaux était associée à un agent transférable. Le pigment responsable de la coloration bleu a été extrait par Fordosen en 1860, et en 1862, Lucke a été le premier à associer ce pigment à des organismes en forme de bâtonnet (**Pitt T. L., 1998**).

Pseudomonas aeruginosa N'a été isolé avec succès en culture pure qu'en 1882 (couleur vert-de-gris) ou bacille pyocyanique a été découvert par Gessard Au cours de la 1èreguerre mondiale, l'agent du "pus bleu" est à l'origine de la surinfection de plaies chez les soldats. Mais c'est surtout dans les années 1960-1970, parallèlement au développement de l'hospitalisation et des techniques invasives d'exploration, que cette bactérie à Gram négatif émerge comme un agent pathogène majeur de l'Homme (**Gessard, 1984**).

Dans plusieurs rapports supplémentaires entre 1889 et 1894, *Pseudomonas aeruginosa* (Bacillus pyocyaneus) a été décrit comme l'agent causal de la purulence bleu-vert dans les plaies des patients (**Villavicencio, 1998**).

2. Nomenclature

Etymologiquement, le mot issu du grec *pseudo* (=simili ou imitation) et *monas* (=unité) désignait les germes du début de la microbiologie. Le mot *aeruginosa*, qui signifie vert de gris en latin, fait référence au pigment produit par la bactérie et qui donne à la colonie sa couleur caractéristique. *Pseudomonas aeruginosa* est l'espèce type des *Pseudomonas* (**Yeterian, 2010**).

3. Position taxonomique

La classification en genres et espèces à l'intérieur de la famille des Pseudomonadaceae a longtemps reposé sur des caractères phénotypiques simples d'orientation. La simplification de cette classification a été réalisée par **(Satiner 1966),**

qui a étudié principalement l'assimilation des substrats carbonés (auxanogramme) et par **(Palleroni 1984),** qui a classé les espèces de *Pseudomonas* en cinq groupes génomiques. La taxonomie de *Pseudomonas aeruginosa* est présentée dans le (Tableau 1) **(Yeterian, 2016).**

Tableau 1. Taxonomie de *Pseudomonas aeruginosa* **(Yeterian, 2016)**.

Règne	Bacteria
Embranchement	Prokaryota
Division	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Pseudomonadales
Famille	Pseudomonadaceae

4. Habitat

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie hydrotellurique ubiquitaire de l'environnement, pouvant se développer chez l'homme, les animaux, les végétaux ainsi que dans divers environnements, notamment aquatiques. L'hôpital constitue ainsi une niche favorable à son développement où différents réservoirs ont été identifiés, tels que les réseaux d'eaux **(Abdouchakour F, *et al*)**. Les lavabos, les siphons, les douches, les toilettes, matériels d'analyses mal nettoyés, solutions d'antiseptiques contaminées, les respirateurs …etc.

Ces réservoirs ont été identifiés comme pouvant être à l'origine d'infections associées aux soins (IAS).

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie versatile, possédant des propriétés d'adaptation à de nombreuses conditions physico-chimiques, lui permettant de survivre ou de s'adapter dans ces différents environnements. Des souches environnementales isolées au sein de siphons et très proches phylogénétiquement (différant par moins de

14 mutations) ont ainsi pu être mises en évidence à près de 10 années d'intervalle **(Magalhães B*, et al*).**

5. Mode de transmission

On sait peu de choses sur le rôle causal des robinets pour propager *Pseudomonas aeruginosa.* Dans diverses études, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées chez une série de patients, mais Les résultats ont montré que la source environnementale ne pouvait pas être identifiée comme étant la cause de la transmission Encore une fois, d'autres chercheurs ont déclaré que l'eau du robinet pourrait servir de source d'infection pour les patients ?!**(Orsi GB, Mansi, Tomao.*, et al*).**

5.1. Au niveau de l'hôpital

La manipulation par le personnel infirmier constituait le principal moyen d'infection croisée. Les mains peuvent être contaminées facilement en changeant la literie et les pansements des patients infectés**.** Les patients recevant des chimiothérapies et des antibiotiques pendant des périodes prolongées acquièrent *Pseudomonas.* Il est probable que les patients portent déjà des *Pseudomonas* dans leur salive ou leurs selles lorsqu'ils sont transférés à l'unité de soins intensifs d'autres services. Ces patients deviennent alors des sources de l'organisme, qui peut à son tour être facilement propagé par manipulation directe par le personnel infirmier à d'autres patients **(Kominos., *et al.*, 1972).**

Transmission de *Pseudomonas* à un service et à des patients colonisés par l'intermédiaire d'objets humides contaminés comme un équipement de thérapie par inhalation, une brosse à raser ou un insufflateur et **(Kominos, S. D., *et al*, 1972).** Les robinets ont servi comme source d'infection pour les patients **(Olson, Weinstein, Nathan., *et al*).**

6. Caractéristique bactériologique

Pseudomonas C'est un genre de bactérie qui appartient à la famille des Pseudomonacées. La première description de ces micro-organismes a été faite par le mycologue allemand Walter Migula en 1894 **(Hafiane and Ravaoarinoro).**

6.1. Caractères morphologiques

Pseudomonas aeruginosa se caractérisent par leur aérobie et leur Gram négatif. Ils sont des bacilles droits à légèrement incurvés 1 à 5 µm de longueur et 0,5 à 1 µm de largeur **(Chaker).** Ils ne sont pas capables de former et d'accumuler des granules de polyhydroxybutyrate dans des milieux de culture à faible teneur en azote. Cela les différencie des autres bactéries aérobies.

L'enveloppe cellulaire est constituée de la membrane cytoplasmique, de la paroi cellulaire et de la membrane externe qui recouvre cette dernière (**Wisplinghoff, *et al*., 2004)**. La paroi cellulaire est typique des bactéries à Gram négatif, étant mince et composée de peptidoglycane. La membrane cytoplasmique sépare le cytoplasme des autres composants de l'enveloppe cellulaire. Il est formé par une bicouche lipidique.

La membrane externe est constituée d'un lipide appelé lipopolysaccharide qui possède des chaînes hydrocarbonées. Cette membrane est une barrière contre le passage de molécules comme les antibiotiques qui peuvent endommager la cellule. D'autre part, il permet le passage des nutriments nécessaires au fonctionnement des bactéries.

Ils sont mobiles en raison de la présence de flagelles monotriques (un flagelle) ou multitricus (plusieurs flagelles). Le flagelle a tendance à être en position polaire **(Higuera-Llantén., 2018)**.

6.2. Caractères culturaux

Pseudomonas aeruginosa est un aérobie strict, il pousse sur les milieux usuels (gélose nutritive au sang, gélose Mac Conkey, Hektoen…), L'incubation se fait à une température de croissance entre 41 et 44° C (critère essentiel dans le diagnostic différentiel avec les autres espèces qui poussent à 37° C), les colonies se présentent sous forme arrondies de 1 à 3 mm de diamètre, convexes, ayant un aspect lisse, parfois Mucoïde, à contours réguliers **(Hidri).**

6.3. Caractères biochimiques

Les espèces de *Pseudomonas* ils sont Gram négatifs. Ils sont principalement aérobies, donc l'oxygène est le récepteur final des électrons dans la respiration Certaines

espèces peuvent utiliser des nitrates comme accepteurs d'électrons alternatifs dans des conditions anaérobies. Dans ce cas, les bactéries réduisent les nitrates en azote moléculaire **(Palleroni., 2015).**

Toutes les espèces de *Pseudomonas* sont catalase positive. C'est l'enzyme qui décompose le peroxyde d'hydrogène en oxygène et en eau. La plupart des bactéries aérobies produisent cette enzyme.

Au sein du groupe, il existe des espèces oxydases positives et négatives. La présence de cette enzyme est considérée comme utile pour l'identification des bactéries à Gram négatif **(Palleroni et Doudoroff., 1972)**, La plupart des espèces accumulent un polysaccharide de glucose comme substance de réserve.

6.4. Données sur le génome de *Pseudomonas aeruginosa*

Le génome de *Pseudomonas aeruginosa* a été entièrement séquencé en 2000, il s'agit de l'un des plus grands génomes bactériens connus avec 6,3 méga bases. Il est constitué d'une partie conservée qui représente jusqu'à 90% et d'une partie variable caractérisée par les échanges horizontaux de gènes **(Essoh., 2013)**. Le génome chromosomique code notamment pour la plupart des facteurs de pathogénicité et pour les multiples protéines, conférant la résistance aussi à différentes classes d'ATB. La proportion de gènes de régulations est la plus importante de tous les génomes bactériens séquencés connus. *Pseudomonas aeruginosa* possède aussi de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction. La taille, la complexité et la variabilité du génome de *Pseudomonas aeruginosa* reflètent une évolution adaptative de l'espèce qui lui confère la capacité d'utiliser un grand nombre de composés organiques et ainsi de se développer dans de nombreuses niches écologiques même pauvres en nutriments **(Filopon., 2005 ; Aissa., 2012).**

7. Facteurs de pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa*

7.1. Facteur de virulence cellulaire

Pseudomonas aeruginosa synthétise de nombreux facteurs de virulence, qui lui permettent de survivre aussi bien dans les différents hôtes que dans l'environnement **(Lazdunski., 1998)**, Ces facteurs devirulence sont impliqués dans les différentes étapes

du processus d'infection et permettent ainsi à *Pseudomonas aeruginosa* de coloniser son hôte. Ils comprennent notamment des facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité de Pseudomonas aeruginosa qui permettent la colonisation de l'hôte. Les adhésines bactériennes sont typiquement des structures macromoléculaires assemblées à la surface bactérienne comme le flagelle, les pili de type IV, les fimbriae et les alginates. Le LPS intervient également dans l'adhésion de *Pseudomonas aeruginosa* sur l'épithélium respiratoire **(Pier., Grout, 1996 ; Pier., 2002)**.

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

7.2. Les facteurs de virulence membranaires (structuraux)

7.2.1. Flagelle

Pseudomonas aeruginosa possède un seul flagelle monotriche polaire qui est responsable de la mobilité de type "swimming" mais qui intervient également dans la mobilité de type "swarming" (Figure 1) **(Perrin., 2015)**, L'implication du flagelle dans la pathogénicité de nombreuses bactéries pathogènes, comme *Pseudomonas aeruginosa*, a déjà été bien établi.

Par l'intermédiaire d'un composant commun de membrane asialo-GM1, le flagelle participe à la virulence en induisant une réponse inflammatoire par interaction avec les récepteurs Toll, TR5 et TR2, ce qui a pour conséquence la production d'IL-8, dIL-6 et de mucine. Il joue aussi un rôle important dans les stades précoces du développement du biofilm bactérien **(Gougeon., 2017).**

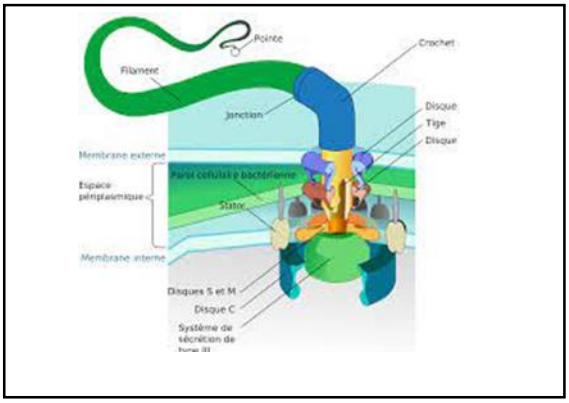


Figure 1. Structure du flagelle bactérien

7.2.2. Les pili de type IV et Systèmes Cup

Les pili de type IV sont les principales adhésines de *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont responsables de l'adhésion aux cellules épithéliales de l'hôte. Ils sont impliqués dans les mobilités de type "twitching" et de type "swarming". De plus, ces structures interagissent in vitro avec la région glycosylée des glycosphingolipides asialo GM1 et asialo GM2, située à la surface des cellules épithéliales pulmonaires. Leur expression est soumise au contrôle d'un système de régulation de la transcription à deux composants pilS et pili **(Ben Hadj Khalifa., *et al.*, 2011)**. Ils sont importants pour la transformation naturelle et l'initiation des infections par bactériophages dont les pili jouent le rôle de récepteur **(Memdouh., Reddaf., 2018)**. Trois systèmes Cup (CupA, CupB et CupC) ont été identifiés chez *Pseudomonas aeruginosa*. Ce sont des facteurs d'attachement essentiels dans l'adhérence aux surfaces et la formation du biofilm (Figure 2) **(Chaker., 2012).**

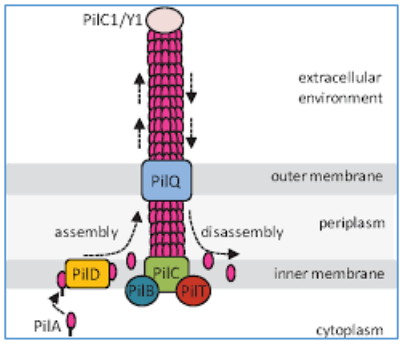


Figure 2. Structure des pili de type IV

7.2.3. Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS, localisé dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif est, d'une part, connu pour son rôle protecteur contre la lyse provoquée par le sérum et, d'autre part, pour son activité endotoxique. Il est également impliqué dans la stimulation de la réponse inflammatoire et dans les interactions avec les tissus hôtes **(Gougeon., 2017)**.

La molécule de LPS peut être divisée en trois parties :

Le lipide A : aussi appelé endotoxine. Il est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort.

Le cœur oligosaccharidique : hydrophile constitué de chaines polysaccharidiques, il se subdivise en un cœur interne et un autre externe.

L'antigène O : est une région polysaccharidique variable débordant de la membrane externe, sur laquelle sont basés le sérotypage et l'identification antigénique de *Pseudomonas aeruginosa* **(Ben Hadj Khalifa., *et al*, 2011 ; Memdouh., Reddaf., 2018).**

7.2.4. Alginate

L'alginate est un exopolysaccharide mucoïde, composé de polymères de l'acide mannuronique associé avec l'acide glucuronique. *Pseudomonas aeruginosa* produit l'alginate pour s'adapter dans certaines situations environnementales inappropriées au

développement bactérien. C'est le cas des infections pulmonaires chroniques des patients atteints de mucoviscidose. La production d'alginate par ces souches permet la formation d'un biofilm qui favorise l'adhésion aux cellules épithéliales et protège la bactérie de la phagocytose, des anticorps, de l'action des ATB et des désinfectants **(Ben Hadj Khalifa.*, et al.*, 2011).**

Tableau 2. ***Les mécanismes de virulence et les effets pathogènes induits par les principaux*** **(Ben Hadj Khalifa.*, et al.*, 2011).**

Facteurs de virulence	**Mécanisme de virulence**	**Effet pathogène induit**
-Lipopolysaccharide	-Stimulation de la production de cytokines	-Choc septique
-Pilli	-Adhésion aux cellules épithéliales respiratoires	-Pathogènicité respiratoire
-Flagelle	-Adhésion aux mucines mobilité :rôle dans l'internalisation	-Diffusion bactérienne
-Alginate	Provoque le phénotype muqueux Adhésion aux cellules trachéales. Inhibition de la phagocytose,de l'action des antibiotiques et de la réponse immunitaire	-Pathogénicité respiratoire résistance aux défence de l'hôte (phagocytose) et aux ATB Responsable du caractère mucoïde des souches

7.3. Les facteurs de virulence extracellulaires (sécrétés)

Au cours de la phase exponentielle, *Pseudomonas aeruginosa* est capable de produire un grand nombre des facteurs de virulence pour provoquer une lésion tissulaire **(Guerey., Kipnis., Beraud., Faure., 2009).**

7.3.1. Hémolysines

Deux hémolysines sont produites **:**

Les phospholipases C : les phospholipases sont des enzymes extracellulaires thermolabiles d'environ 80 kDa, contenant des ions zinc essentiels à l'activité enzymatique. Sécrétées par le système de sécrétion de type II, elles présentent différentes spécificités de substrats et ont particulièrement pour cible la partie lipidique de la membrane des cellules eucaryotes. L'action des phospholipases est facilitée par les rhamnolipides bactériens. Les phospholipases sont importantes pour la virulence de la bactérie. Elles déstabilisent la membrane des cellules de l'hôte et sont à l'origine de la mort cellulaire. Trois phospholipases C (PLC) de spécificité de substrats différents ont été identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Les rhamnolipides : ils émulsifient les phospholipides des parois membranaires **(Solbi., 2013 ; Memdouh S., Reddaf., 2018).**

7.3.2. Toxines

Les toxines qui existent dans de nombreuses espèces bactériennes, interfèrent avec la synthèse protéique des cellules eucaryotes. Il existe 3 types chez *Pseudomonas aeruginosa* :

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

L'exotoxine A : elle a des similitudes de structure et d'action avec la toxine diphtérique. Elle interfère avec la synthèse protéique, inactive le facteur d'élongation des chaines 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 également une action sur l'invasion tissulaire et la dissémination bactérienne **(Solbi., 2013 ; Ariane., 2017 ; Meradji., 2017).**

CHAPITRE 02

INFECTION CAUSÉE

PAR

PSEUDOMONAS

AERUGINOSA

Bacdtérie ubiquitaire, *Pseudomonas aeruginosa* est généralement acquis depuis l'environnement **(Parkins *et al*., 2018)**, bien qu'il puisse être isolé au sein de la flore commensale, au niveau digestif (2,6 à 24% des patients), rhino-pharyngé (0,6 à 6%) ou encore cutané (0 à 2%) **(Lister *et al*., 2009)**.

Pathogène opportuniste, il est responsable d'infections de localisations diverses chez des patients ayant des défenses antibactériennes altérées. *Pseudomonas aeruginosa* est ainsi responsable d'infections cutanées, oculaires, auriculaires, neuroméningées, de bactériémies mais cette espèce est principalement responsable d'infections respiratoires (particulièrement en réanimation ou chez les patients atteints de CF) et d'infections urinaires (IU) **(Oliveira *et al*., 2020).**

Pseudomonas aeruginosa représente la seconde cause de pneumopathie nosocomiale et est la troisième espèce de bacille à Gram négatif la plus fréquemment identifiée au cours de bactériémie **(Pachori *et al*., 2019)**. *Pseudomonas aeruginosa* est responsable d'infections chez 60-80% des patients atteints de CF **(Acosta *et al*., 2020)**. Lors d'une étude multicentrique française réalisée sur cinq mois, la prévalence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en service de réanimation et soins intensifs était de 15,3% **(Hoang *et al*., 2018).**

Pseudomonas aeruginosa est responsable de 10% des IAS et représente ainsi le quatrième pathogène nosocomial le plus fréquemment isolé au cours d'IAS, en France et dans le monde **(Pachori *et al*., 2019 ; Daniau *et al*., 2020).**

1. Définition d'une infection

L'infection est due au développement dans un organisme sain de micro-organismes pathogènes. Elle résulte de la rupture d'équilibre qui existe entre le germe et l'homme (hôte). Ce déséquilibre provient donc soit d'une diminution des défenses du sujet (congénitale ou acquise) soit d'un accroissement de virulence des germes **(Zerouali K., 2016).**

Pseudomonas aeruginosa possède une vaste gamme d'hôtes **(Mahajan-Miklos *et al* 2000 ; Rahme, L.G. *et al*., 2000)**, et physiopathologie complexe des infections **(Lyczak, J.B. *et al*., 2000)**. Parmi les raisons pour lesquelles *Pseudomonas aeruginosa* a été un si formidable l'adversaire inclut sa capacité intrinsèque à développer une résistance aux antibiotiques, forment des biofilms impénétrables et libèrent un vaste arsenal de facteurs de virulence. En plus de livrer protéines dans les cellules eucaryotes via la sécrétion de type III appareil, pour perturber les réponses immunitaires de l'hôte et provoquer une réorganisation du cytosquelette, *Pseudomonas aeruginosa* également produit un grand nombre d'exoproduits, notamment élastase, protéase alcaline, protéase LasA, hémolysine, rhamnolipides et pyocyanine (PCN) **(Lyczak, J.B. *et al*., 2002)**. PCN est un zwitter- ion qui peut facilement pénétrer dans les membranes biologiques. C'est facilement récupéré en grande

quantité dans les crachats de patients atteints de mucoviscidose infectés par *Pseudomonas aeruginosa* **(Wilson, *et al*. 1988),** et de sécrétions auriculaires d'otite chronique médiée par *Pseudomonas aeruginosa* médias **(Reimer, *et al*. 2000).**

2. Facteurs favorisants l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Ceux liés à l'hôte (facteurs intrinsèques) Antécédents d'hospitalisation ou de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* ; présence de co-morbidités, diabète et bronchopneumopathie chronique obstructive ? Ceux liés à la prise en charge (facteurs extrinsèques) Notamment la durée d'hospitalisation, le nombre de dispositifs invasifs prolongés. Sans oublier, les traitements antibiotiques, particulièrement les carbapénèmes et fluoroquinolones jouant une très forte pression de sélection d'isolats très résistants, et constituent les facteurs de risques les plus souvent retrouvés. Peuvent s'ajouter à ces derniers, les facteurs environnementaux comme la présence de la bactérie dans les points d'eau représentent également un facteur de risque important **(Cabrolier *et al*., 2014).**

3. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est un pathogène opportuniste capable d'infecter un large spectre d'hôtes : hommes, animaux, plantes **(Didier, 2005)**. L'opportunisme de cette bactérie est à l'origine de sepsis graves sur les terrains fragilisés **(Chaibdraa *et al*., 2008)**. Il est essentiellement responsable d'infections nosocomiales **(Amezian *et al*., 2010)**. Ce pathogène est la cause de dermatites, de méningites, des septicémies, d'otites externes chez les diabétiques, d'endocardites chez des patients abusant de drogues intraveineuses et d'infections nosocomiales du tractus urinaire (surtout après sondage), des infections ostéo-articulaires sur matériel, des pneumopathies chez les malades sous respirateur et d'infections de la peau chez les grands brûlés **(Bricha *et al*., 2011 ; Fuentefria *et al*., 2011)**. Chez les patients atteints de mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* est directement responsable du taux de mortalité élevé et précoce **(Filloux et Vallet., 2003)**.

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique est devenue un véritable problème dans les infections liées aux soins, en particulier chez les patients gravement malades et immunodéprimés, c'est l'exemple-type des bactéries nosocomiales opportunistes et un important agent pathogène potentiellement mortel dans les unités de grands brûlés **(Lari *et al*., 2000)**, il a la capacité d'adhérer aux surfaces environnementales grâce à ses pilis polaires et de limiter la pénétration cellulaire des antibiotiques et des antiseptiques par la sécrétion d'un agent protecteur exopolysaccharide Mucoïde **(Tredget *et al*., 1992)**. Il est transmis par contact, par voie aérienne ou par ingestion *Pseudomonas aeruginosa* est caractérisé par sa tardivité (isolé 10 à 15 jours après les brûlures). Ce germe est souvent virulent avec une atteinte cutanée en profondeur et une large diffusion

sanguine. C'est la plus fréquente des bactéries à Gram négatif contaminant la brûlure **(Saffour., 2019).**

4. Pouvoir pathogène

Pseudomonas aeruginosa, appartenant à la famille des Pseudomonadaceae, est Gram négatif, en forme de bâtonnet, mobile, aérobie, endospore négative, oxydase et catalase positive. On le trouve largement dans la nature et isolé du sol, des plantes, de l'eau et des animaux. Il peut se développer rapidement à la surface des aliments et former des produits oxydés et des substances muqueuses. *Pseudomonas aeruginosa*, l'un des principaux agents pathogènes d'origine alimentaire, suscite d'importantes préoccupations en matière de sécurité alimentaire car il constitue une source de contamination, provoquant des intoxications alimentaires et une résistance aux antimicrobiens chez les animaux, formant des biofilms et des difficultés de prévention des biofilms (Journal turc des sciences et technologies agricoles et alimentaires).

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont remarquables, elles sont polymorphes dans leurs expressions cliniques et dans leurs localisations **(Darghout., Metheni. 2016)**. Il s'agit d'une bactérie saprophyte, pathogène opportuniste, qui peut provoquer des infections multiples. Il s'agit alors d'infestations massives (chez les nageurs de piscines contaminés) ou d'inoculations traumatiques directes dans un tissu ou une cavité (méningites ou ostéomyélites d'inoculation) **(Patrick, Jean-Louis., Michel. 1989 ; Thierry 1997. Les infections microbiennes**). Ses faibles exigences métaboliques en font un contaminant des solutions aqueuses de toutes natures, il est facilement amené en milieu hospitalier : médicaments, eaux d'évier, solutions aqueuses diverses, toutes surfaces humides **(Mehdi., *et al*. 2014 ; Traore., 2019).**

5. Les infections à bacille pyocyanique

Du fait de son caractère ubiquitaire, les sites d'infections du bacille pyocyanique sont multiples. Il est donc impliqué dans les infections nosocomiales ou associées aux soins et chez le sujet immunodéprimé, il peut être aussi à l'origine d'infections aïgues communautaires. Ces infections se présentent sous forme de **(Gougeo., 2017)**.

5.1. Infections pulmonaires

Les pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* peuvent s'exprimer sous deux formes différentes : les pneumopathies aigües typiquement retrouvées chez le patient intubé et ventilé en service de soins intensifs (pneumopathies nosocomiales) et les infections chroniques survenant chez les patients atteints de mucoviscidose ou de bronchectasie (dilatation des bronches) (Collectif, Bergogne-Bérézin

E. Pseudomonas aeruginosa). Les pneumopathies primitives sont ainsi exceptionnelles chez le sujet sain. L'origine hématogène des pneumopathies est également rare, elle est principalement liée aux dispositifs intravasculaires ou aux neutropénies post chimiothérapie anticancéreuse. Dans ce cas, elles accompagnent la bactériémie et sont de mauvais pronostic (Mortalité de 30 à 50%) **(Simões LCM and Vieira MJ., 2007).**

5.2. Bactériémies

La plupart des infections à bacille pyocyanique peuvent se compliquer de bactériémies. Elles peuvent toucher les nouveau-nés et les adultes dans un contexte d'immunodépression (hémopathie, neutropénie, diabète, VIH, greffe, brûlure). Parmi les portes d'entrée, on retrouve les infections urinaires, les pneumonies, les complications post-chirurgicales, les surinfections cutanées et les infections de dispositifs invasifs (cathéters, sondes). Le pronostic de ces bactériémies est souvent sévère et varie selon la pathologie sous-jacente, l'âge et la rapidité de mise en place d'un traitement antibiotique adapté **(Habbi A., Bouacha H., DJera K., 2020)**.

5.3. Infections urinaires

Elles sont très souvent d'origine nosocomiale. *Pseudomonas aeruginosa* est fréquemment isolé des infections du tractus urinaire compliquées, dans certaines prostatites, des infections associées aux cathéters. La formation de biofilm liée à l'instrumentation du système urinaire, ainsi que l'antibiothérapie préalable constituent les principales causes. Quant aux infections communautaires acquises du tractus urinaire, elles sont rarement causées par le *Pseudomonas aeruginosa*. Le traitement dépend de la présence d'anomalies structurelles, de cathéters, de la présence ou non de septicémie. Il est à noter que la prévalence de la résistance aux antibiotiques est augmentée chez les personnes ayant des infections urinaires à répétitions **(Le N., A.C.G.C., 2005 ; Elkharra Elkharra, LA., Benhamou F, Dray, Grenet., 2007).**

5.4. Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)

Le bacille pyocyanique n'est pas un saprophyte courant du conduit auditif externe (seulement 1% des individus sains en sont porteurs), mais il colonise volontiers ce conduit en cas d'inflammation locale, d'un traumatisme ou s'il demeure humide (nageurs). C'est ainsi le premier agent pathogène responsable des otites externes. Cette otite externe simple peut évoluer vers l'otite externe maligne chez le sujet diabétique, âgé ou chez les sidéens. Il s'agit d'une extension aux cartilages, tissus mous et osseux de proximité (mastoïdite, ostéomyélite temporale) **(Freney, Renaud, Leclercq, Riegel.,2007).**

5.5. Infections cutanées

Chez l'homme sain, *Pseudomonas aeruginosa* peut être responsable d'onyxis et périonyxis (ongle vert) et surinfecter une lésion interdigitale mycosique ou un ulcère de jambe. Des cas de folliculites à pyocyanique ont aussi été observés chez les utilisateurs de spas ou bassins de balnéothérapie contaminés. Chez les leucémiques, on peut retrouver des lésions cutanées caractéristiques (ecthyma gangrenosum) au décours de bactériémie.

Enfin, l'évolution de l'infection dépend ensuite de l'état immunitaire du patient, la bactérie s'installe plus facilement chez les patients immunodéprimés, les patients diabétiques ou les grands brûlés. La colonisation des lésions est en effet rapide et la mortalité associée élevée. Chez les sujets sains, les infections sont généralement superficielles **(Arian., 2017)**.

5.6. Infections oculaires

Le bacille pyocyanique est parfois présent à l'état de saprophyte dans les culs-de sac conjonctivaux, cette colonisation chez les porteurs de lentilles de contact à port prolongé par formation d'un biofilm sur les lentilles. L'usage inapproprié d'un anesthésique de contact ou de collyres souillés, de solutions de nettoyage de lentilles de contact contaminées ou de l'eau du robinet sont des vecteurs de contamination possibles du bacille pyocyanique au niveau oculaire.

Pseudomonas aeruginosa peut être responsable d'infections oculaires superficielles (blépharoconjonctivites) et il est impliqué dans des surinfections bactériennes d'ulcérations cornéennes. Ils peuvent conduire à une panophtalmie (fonte purulente de l'œil) qui constitue une complication redoutable de la chirurgie ophtalmologique **(Gougeon., 2017 ; Habbi., Bouacha., DJera., 2020).**

5.7. Infections méningées

Ce sont des infections rares, le plus souvent suite à une intervention neurochirurgicale ou suite à une inoculation avec un corps étranger après un traumatisme crânien. Il peut aussi s'agir d'une extension de l'otite maligne externe **(Gougeon A., 2017)**.

5.8. Endocardites

Les endocardites dues au bacille pyocyanique sont rares, sauf chez les toxicomanes. On peut également les retrouver après une chirurgie cardiovasculaire **(Gougeon A., 2017).**

5.9. Infections ostéo-articulaires

Infections à *Pseudomonas aeruginosa* des os et des articulations est un résultat de l'inoculation directe de la bactérie ou la dissémination hématogène des bactéries provenant d'autres sites d'infection primaire. Infections transmissibles par le sang sont le plus souvent observe chez les utilisateurs de drogues injectables et en liaison avec des voies urinaires ou des infections pelviennes. *Pseudomonas aeruginosa* a un tropisme particulier pour les articulations cartilagineuses du squelette axial. *Pseudomonas aeruginosa* a causé ostéomyélite chronique contiguë, en général résultant de l'inoculation directe de los et est le pathogène le plus fréquemment impliqué dans les ostéochondroses après les blessures par perforation du pied **(Gougeon A., 2017).**

5.10. Infections digestives

Elles sont rares. Il existe des formes cliniques plus ou moins sévères. Classiquement, on retrouve une entérite aigue qui fait suite à un usage prolongé d'ATB à large spectre ou à l'absorption d'eaux contaminées **(Gougeon A., 2017).**

Il est possible de contracter une infection humaine à *Pseudomonas aeruginosa*. Il s'agit en général d'un germe hospitalier responsable d'infections nosocomiales, mais il se rencontre également en ambulatoire chez les patients atteints de mucoviscidose. Il peut aussi être isolé du conduit auditif externe lors d'otites externe. *Pseudomonas aeruginosa* est résistant à un grand nombre d'antibiotiques. Il ne faut donc jamais les traiter en monothérapie. Les antibiotiques actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* **(Wu, H., Song, Hentzer, Andersen, Molin, Givskov, et Hoiby., 2004**), sont les carbapénèmes, certaines fluoroquinolones (la ciprofloxacine à forte dose en est un exemple), certaines pénicillines (piperacilline-tazobactam) ainsi que des céphalosporines de troisième génération (par exemple la ceftazidime) **(Smith, R. S., et Iglewski., 2000).**

CHAPITRE 03

RÉSISTANCE

AUX ANTIBIOTIQUES

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses**.** Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques traditionnels a rapidement constitué un problème de santé important à l'échelle mondiale **(Avorn *et al.*, 2001).**

La résistance à la pénicilline s'est développée dans les années 1950, aux céphalosporines de première génération dans les années 1970 et aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990. Au cours des dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. On peut maintenant observer de la résistance chez presque toutes les bactéries potentiellement pathogènes. Il y a environ 25 millions d'ordonnances d'antibiotiques écrites annuellement, et l'on considère que plus de 50 % des antibiotiques prescrits seraient inappropriés, il n'est donc pas surprenant de constater le développement de résistance **(Conly *et al.*, 2002), (Dellit *et al.*, 2001).**

L'exposition inutile aux antibiotiques augmente non seulement le risque de toxicité pour le patient, comme les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les surinfections, la prolongation des maladies et même la mort, mais est aussi principalement responsable de l'émergence de la résistance. Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'émergence d'une résistance bactérienne est clair : le recours indiscriminé aux antibiotiques favorise l'émergence d'une résistance bactérienne **(Davies *et al.*, 1996).**

Découverte de l'antibiose = antagonisme bactérien avec la bactéridie charbonneuse **(Pasteur & Joubert., 1877).**

Le terme d'antibiote a été proposé par **(Vuillemin., 1889)** : "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie".

Erlich suggéra l'intérêt possible des colorants de teinturerie dès 1885. Diverses. Colorations découvertes chez les bactéries. Prix Nobel de Médecine 1908. Premier traitement contre la syphilis.

Le colorant prontosil ou rubiazol®, premier futur sulfamide sulfamide, fut découvert par G. Domagk en (1932-1935) **(Prix Nobel de Médecine., 1939).**

Découverte de la pénicilline G par **(Fleming en 1928)** : Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques **(Prix Nobel de Médecine., 1945).**

Purification et usage en clinique de la pénicilline G dès 1938 **(Florey, Chain).** Prix Nobel de Médecine, 1945.

Le terme d'antibiotique antibiotique a été proposé par **(Dubos., 1940)**.

Cette grande étape du progrès médical entrainant la découverte ultérieure de centaines de molécules a engendré l'émergence rapide émergence rapide de souches multirésistantes, d'où un usage des antibiotiques qui devra être de plus en plus raisonné.

1. Définition

WAKSMAN (1943) : « Toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et des autres micro-organismes ».

TURPIN ET VELU (1957) : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines êtres pluricellulaire ».

Le terme « antibiotique » est dérivé des mots grecs « anti » qui veut dire contre et « bios » qui signifié la vie, c'est-à-dire, « contre la vie ». Au sens large, un antibiotique est une substance qui peut être naturelle, synthétique ou semi- synthétique inhibant ou tuant les germes pathogènes à faible concentration **(Yala *et al.*, 2001).**

Si les antibiotiques étaient initialement plutôt d'origine naturelle (pénicilline, macrolides, synergistines, aminoglycosides, téracyclines), c'est-à-dire produits par des bactéries ou des champignons, la plupart sont aujourd'hui semi-synthétiques ou synthétiques. Quoi qu'il en soit, même les antibiotiques naturels ne sont normalement destinés qu'à des effets très locaux et ne sont pas indemnes de toxicité **(Bengston-Palme J., Larsson B.G.J.)**.

Exemples :

- La Pénicilline est produite par un champignon "penicil-lium notatum ".

- Le Chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique.

Les antibiotiques sont définis par leur :

• activité antibactérienne (spectre d'activité),

• toxicité sélective (mode d'action),

• activité en milieu organique (pharmacocinétique),

• bonne absorption et diffusion dans l'organisme **(Yala *et al.*, 2001).**

2. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères à savoir l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action tout en adoptant la classification des antibiotiques en grandes familles **(Yala *et al.*, 2001).**

C'est-à-dire l'ensemble des espèces microbiennes sensibles à cette action. Ces familles sont actuellement au nombre de 7, auxquelles il est usuel d'ajouter des substances de synthèse comme les nitrofu- ranes et les sulfamides.

Les β -lactamines par exemple, qui comprennent les pénicillines et les céphalosporines, empêchent le renouvellement de la paroi, surtout chez les bactéries à Gram positif.

D'autres familles inhibent les synthèses protéiques, d'autres la régulation des transferts d'eau et d'électrolytes. Les sulfamides sont les analogues structuraux d'un metabolite Intermédiaire auquel ils se substituent, empêchant la synthèse d'une vitamine, l'acide folique **(Yala., Merad., Mohamedi, et Ouarkorich., 2001).**

Tableau 3.a. Classification des antibiotiques selon leur mode d'action.

Modes d'action	Mécanisme	Antibiotique
-Interférence avec la synthèse de la paroi cellulaire	-Inhibent la transpeptidation en se liant aux proteines de liaison à la penicilline (PLP)	-Les β- lactamines (les pénicillines, les carbapénèmes, les oxapénames les cephalosporines et les monobactames)
	-Bloquent la polymerisation du peptidoglycane en se liant au niveau du dipeptide D-alanyl-D-alanine	-Les glycopeptides (vancomycine, Teicoplanine)
	-Exerecent leur activité antimicrobienne en se liant au lipide II ou en se liant sur l'enzyme Mur A entrainant la lyse bactérienne	-Peptides linéaires (antibiotiques), La Fosfomycine
-Perturbation de la membrane bactérienne	-Perturbent la perméabilité membranaire d'où la rupture de la barrière osmotique	-Polymixine B , Polymixine E colistine, Lipopeptides (daptomycine), Peptides linéaires (gramicidines)

Tableau 3.b

<table>
<tr><td>Modes d’action</td><td colspan="2">Mécanisme</td><td>Antibiotique</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Inhibition de la synthèse protéique</td><td rowspan="3">sous- unité 50S du ribosome</td><td>Ils inhibent la croissance de la chaine polypeptidique en formation</td><td>Macrolides-LincosamidesStreptogramines (MLS) (kétolides)</td></tr>
<tr><td>inhibition de la polymérase</td><td>Phénicolés, Oxazolidinones</td></tr>
<tr><td>interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G).</td><td>Acide fusidique</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Inhibition des acides nucléiques (ADN/ARN)</td><td rowspan="2">Inhibition des enzymes de la synthèse de l’ADN (l’ADN gyrase et Topoisomérase IV)</td><td>Inhibe la réplication de l’ADN</td><td>Novobiocine;</td></tr>
<tr><td>Provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)</td><td>Quinolones (l’acide nalidixique). Fluoroquinolones (norfloxacin, ciprofloxacine et gemifloxacine) Nitrofuranes (5 nitro-imidazolés)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase</td><td>Rifamycines (Ansamacrolides: rifampime)</td></tr>
<tr><td>Inhibition de la voie métabolique</td><td>Inhibent la synthèse des folates en 2 stades différents; entrent en compétition avec le PAB</td><td colspan="2">L’association "sulfamide trimethoprime"</td></tr>
</table>

3. Résistance aux antibiotiques

Pseudomonas aeruginosa a toujours été considéré comme un microorganisme difficile à traiter en raison de sa résistance aux antibiotiques **(Mesaros *et al*., 2007).** Il n'est sensible qu'à un nombre restreint d'antibiotiques **(Bricha *et al*., 2011)**. Les antibiotiques à tester en première intention sont ceux de la liste standard, cette liste peut être au besoin complétée à l'initiative du biologiste par les antibiotiques de liste complémentaire qui comprend les antibiotiques plus spécifiquement utilisés vis-à-vis des souches multirésistantes (Tableau 1) **(Tijani, 2019)**.

Tableau 4. Les antibiotiques habituellement actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* **(Morand, 2017).**

Liste standard	Liste complémentaire
-Ticarcilline	-Ticarcilline/acide clavulanique
-Pipéracilline	-Pipéracilline/tazobactam
-Ceftazidime	-Céfépime
-Imipénème ou meropénème	
-Ou doripénème	
-Aztréonam	
-Gentamicine	-Nétilmicine
-Tobramycine	-Fosfomycine
-Amikacine	
-Ciprofloxacine	-Lévofloxacine
-Colistine	-Sulfamides

3.1. Résistance naturelle

Pseudomonas aeruginosa présente une résistance primaire à de nombreux antibiotiques dont les pénicillines des groupes V, G, M et A, la plupart des céphalosporines de troisième génération, les quinolones de première génération, les cyclines, la kanamycine et la rifampicine **(Philippon *et al*., 1985; Poole., 2004),** et ce

en raison de la faible perméabilité de sa membrane externe par le nombre restreint de pores perméables formés principalement par la porine oprF, de l'expression constitutive de diverses pompes à efflux, de la production d'enzymes inactivatrices d'antibiotiques et sa faculté à former des biofilms **(Mesaros *et al*., 2007 ; Venier., 2011 ; Mérens *et al*., 2013).**

Pseudomonas aeruginosa produit naturellement deux bêta-lactamases : une oxacillinase (OXA-50) de spectre étroit dont la contribution au phénotype de résistance naturelle n'est pas significative et une céphalosporinase (AmpC) inductible, produite à un faible niveau, qui contribue majoritairement à la résistance naturelle aux bêta-lactamines de cette espèce. L'enzyme inactive la plupart des pénicillines et céphalosporines **(Montalegre., 2016)**. Elle produit également une Phosphotransférase APH (3') -IIb qui lui confère une résistance naturelle à la kanamycine **(Mérens *et al*., 2011).**

Les pompes d'efflux MexAB-OprM et MexXY-OprM sont constitutivement exprimées chez Pseudomonas aeruginosa et sont associées à la résistance intrinsèque aux ß-Lactamines Quinolones, Macrolides, Tetracyclines, Aminosides, Céphalosporines et Chloramphénicol **(Li *et al*., 2015).**

3.2. Résistance acquise

En plus des résistances naturelles, les résistances acquises sont très fréquentes pour les antibiotiques. Les mécanismes liés à des mutations chromosomiques ou à l'acquisition de gènes exogènes de résistance sont variés (Tableau II) **(Mérens *et al*., 2013).**

La résistance est dite acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un ATB y deviennent résistantes. La résistance acquise se caractérise donc par l'apparition d'une résistance à un ou plusieurs ATB chez certaines bactéries qui étaient auparavant sensibles. Elle peut être soit chromosomique (mutation d'un gène) ou extra- chromosomique (plasmides) **(Veyssiere A., 2019 ; Elmeskini K., 2011).**

Tableau 5. Principaux mécanismes acquis de résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa* **(Barbier et Wolff., 2010).**

Classes d'antibiotique	Résistance par mutation (chromosomiques)			Résistance par acquisition de gènes (quasi exclusivement plasmidique)		
	Mécanismes	Support génitique	Molécules Concernées	mécanismes	Support génitique	Molécules concernées
B -lactamines	Hyperproduction decéphalosporinas AmpC	AmpC (AmpD,AmpR)	TIC, ACC, PIP, PTZ FEP,CAZ,AZT.	β-lactamases de classe A1 Pénicillinases BLSE Carbapénèmases	blaPSE blaPER,blaGES ,blaVEB ,blaKPC	TIC, PIP TIC, TCC, PIP, PTZ, FEP Ensemble des B-lactamines2 (IMI, MER ,DOR :I /R)
	Efflux actif	MexAB-oprM MexXY-oprM MexCD-oprJ	TIC, TCC, AZT, FEP ,FEP	β-lactamases des classe B1 (Métallo-carbapénèmases)	BlaVIM,blaIMP, blaGIM	Ensemble des ß-lactamines sauf AZT
	Imperméabilité des carbapénnèmmes	OprD	IMP(+-MER et DOR)	β-lactamases de classe D	Bla OXA	Variable sauf IMI, MER, DOR
Aminosides	Efflux actif	MexXY-oprM	MexXY-oprM	Modification Des aminosides	ACC (6')-I APH(3')-II	TOB, NET, AMK,
Fluoroquinolones	Modification de la cible (Topo-isomérase II et IV	gyrA (++), parC	CIP	Modification De la cible (Méthylation De l'ARNr)	Rmt	toutes
Colistine	Modification de la membrane externe (exceptionnelle)					

3.2. La multi-résistance

La multi-résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement décrite comme la résistance ou la diminution de la sensibilité à au moins deux ou trois classes d'ATB actifs sur les souches sauvages : bêta-lactamines, fluoroquinolones et aminosides **(Obritsch, Fish, MacLaren, Jung., 2004 ; Shorr., 2009).**

4. Mécanismes de résistance par famille d'antibiotiques

4.1. Les bêta-lactamines

Tableau 6. Principales bêta-lactamines produit par *Pseudomonas aeruginosa* **(Barbier et Wolff, 2010).**

Classification d'Ambler	Groupe	Enzymes
Classe A / pénicillinase	PSE TEM SHV Autres	PSE-1, 3 à 5 ; CARB-3, 4 TEM-1, 2, 4, 21, 24, 42, 45 SHV-2a, 5, 12 PER-1 ; VEB-la, 1b, 2 ; GES-1,2 ; IBC-2
Classes B / carbapénémases		IMP-1 7.9: VIM-1à4
Classes C / céphalosporinases		Amp C [71]
Classes D / oxacillinases	I II III IV V	OXA-5, 7, 10 (PSE-2), 11, 13, 14 à 17, 19, 28, 35, 45 OXA-2, 3, 15, 20, 32, 34, 36, 53 OXA-1, 4 ,3031 OXA-9 LCR-1, NPS-1

4.2. Mécanismes non enzymatiques

4.2.1. Systèmes d'efflux actif

Plusieurs protéines agissent en tant que composants actifs des systèmes d'efflux Opr M, Opr J, Opr N, sans oublier le système Mex AB-Opr M **(Clave D., 2011)**. Chaque système a une specificite de substrat : Mex AB-Opr M, Opr M, Opr N et Opr J.

4.2.2. Aminosides

Les aminosides sont des ATB importants du traitement de *Pseudomonas aeruginosa*, souvent utilisés en association avec les bêta-lactamines.

4.2.3. Modification enzymatique

Le mécanisme majeur de la résistance aux aminosides repose sur la modification enzymatique de certains groupements chimiques de ces ATB. Trois classes d'enzymes ont été décrites chez de *Pseudomonas aeruginosa* : les N-amino-acétyltransférases (AAC) qui catalysent l'acétylation des fonctions –NH2, les O-phosphotransférases (APH) qui permettent la phosphorylation des fonctions –OH, et les O-nucléotidyltransférases (ANT) qui jouent un rôle dans la nucléotidylation des fonctions –OH **(Edelstein., Pimkin., Palagin., Edelstein., STRATCHOUNSKI.,2003 ; Miller., Sabatelli., Hare., *et al*., 1997)**. Leurs gènes sont fréquemment portés par des éléments mobiles (intégrons, plasmides ou transposons) et sont souvent associés à la résistance aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones **(Ramirez., Tolmasky., 2010)**. La nomenclature de ces enzymes est constituée d'1 à 3 lettres identifiant l'activité de l'enzyme suivie par le site de la modification entre parenthèses (classe), un chiffre romain correspondant au profil de résistance qu'ils confèrent aux cellules hôtes (sous-classe), et une lettre minuscule qui est un identificateur individuel **(Ramirez., Tolmasky., 2010)**. Exemple les enzymes ANT (2‟) -I (détermine la résistance à la gentamicine et à la tobramycine), AAC (3) -I (résistance à la gentamicine), AAC (6‟) -II (résistance à la tobramycine, nétilmicine et gentamicine) et AAC (6‟) -Ib (résistance à la tobramycine et à l'amikacine) sont les plus répandues chez les isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*. Leur production simultanée chez une même bactérie se traduit par une résistance à tous les aminosides les plus utilisés (tobramycine,

amikacine, nétilmicine et gentamicine) **(Weldhagen., Poirel., and Nordmann., 2003).** L'AAC (6‟) -Ib semble être l'acétyltransférase le plus important sur le plan clinique. Son variant AAC (6‟) -Ib-cr initialement détecté chez les entérobactéries, se traduit par une sensibilité réduite aux fluoroquinolones chez *Pseudomonas aeruginosa* **(Libisch., Poirel., Lepsanovic., Mirovic., Balogh., Paszti. Et al., 2008).**

4.2.4. Modification de la perméabilité membranaire

Chez les souches clinques, l'altération des différents gènes impliqués dans la biosynthèse des lipopolysaccharide (des composants de la membrane extérieure de la bactérie) comme le locus rfb conduit au phénotype « rough » (aspect sec et rugueux) accompagné des fois d'une baisse modérée de la sensibilité à l'ensemble des aminosides **(Evans, Pier, Coyne, Goldberg., 1994.; Doi., and Arakawa.,2007).**

4.2.5. Résistance par efflux actif

Chez de *Pseudomonas aeruginosa*, seul le système d‟efflux actif MexXY (OprM) est capable d'exporter les aminosides vers le milieu extérieur et d‟entraîner une résistance à cette famille d'ATB. Naturellement réprimé chez les souches sauvages, ce système peut être surproduit chez certains mutants. Lorsque ces mutations surviennent, la surexpression constitutive de l'opéron mexXY qui en résulte entraîne une résistance modérée aux aminosides, mais également aux fluoroquinolones et au céfépime **(Doi., and Arakawa., 2007).**

4.2.6. Résistance par modification de la cible ribosomale

La méthylation de l'ARNr 16s a récemment émergé comme nouveau mécanisme de résistance aux aminosides **(Doi., and Arakawa., 2007)**. Le gène rmt A qui code pour une méthylase de l'ARNr 16s procure à la bactérie une résistance de haut niveau à l'amikacine, la tobramycine, l'isépamicine, l'arbekacine et la gentamicine **(Yokoyama., Doi., Yamane., Kurokawa., Shibata., Shibayama. *Et al*.,2003).**

4.2.7. Rôle de l'opéron oprH-phoP–phoQ dans la résistance aux aminosides

Le gène oprH se trouve associé dans un même opéron aux gènes phoP et phoQ qui codent pour un système de transduction de signal.

La surexpression de la protéine de membrane externe OprH a été observée chez les souches mutantes de *Pseudomonas aeruginosa* présentant une résistance élevée aux aminosides sauf la gentamycine. Il semblerait que le système PhoP-PhoQ intervenne indirectement dans la resistance aux aminoisdes. Ainsi, il a été observé au niveau de différents mutants de *Pseudomonas aeruginosa* affectés dans les gènes phoP ou phoQ une légère augmentation de la résistance à l'amikacine et à la streptomycine **(Macfarlane, Kwasnicka, Hancock., 2000)**.

5. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, sont souvent utilisées dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui a conduit à l'émergence de résistance acquise au sein de l'espèce. Deux principaux mécanismes conduisent à la résistance aux fluoroquinolones chez *Pseudomonas aeruginosa* : des changements structurels dans les enzymes ADN gyrase et topoismerase IV qui représentent les cibles des fluoroquinolones et l'efflux actif (**Lee J K., Lee Y S., Park Y K., and Kim B S., 2005).**

5.1. Par modification de la cible

La modification de la cible primaire pour les fluoroquinolones (ADN gyrase, également connue sous le nom de topoisomérase II) se produit par des mutations ponctuelles dans les régions où se fixe l'ATB, appelées QRDR (Quinolone Resistance Determining Regions) dans les gènes gyrA / gyrB, qui code les deux sous unités de l'enzyme ADN gyrase, GyrA, et GyrB. Les modifications de la cible secondaire (topoisomérase IV) se produisent à la suite de mutations ponctuelles dans les gènes parC et parE codant deux sous-unités de cette enzyme, ParC et ParE respectivement **(Jacoby G A. 2005)**. L'association de mutation à la fois dans GyrA et ParC conduit à de très haut niveau de résistance **(Akasaka, Tanaka, Yamaguchi, Sato., 2001).**

5.2. Par efflux actif

La surproduction des pompes d‟efflux MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ et MexEF- OprN est à l'origine d'une résistance modérée aux fluoroquinolones ainsi qu'à d'autres classes d'ATB. Un nouveau membre de la famille des pompes à efflux tripartite, MexV (protéine de fusion de membrane) -MexW (de type RND protéine membranaire) -OprM, qui confère une résistance aux fluoroquinolones. Ainsi, le haut niveau de résistance aux fluoroquinolones chez *Pseudomonas aeruginosa* est attribuable à l'association des surproductions de pompes à efflux et des mutations dans les gènes codant l'ADN gyrase et la topoisomérase IV **(Wang., Sun., and Hu., 2007 ; Li Y., Mima., Komori., Morita., Kuroda., Mishima., and Tsuchiya., 2003).**

PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste responsable essentiellement d'infections nosocomiales. Cette espèce manifeste vis-à-vis des antibiotiques un pouvoir d'adaptation de plus en plus grand qui aboutit à des problèmes thérapeutiques souvent aigus.

1. Objectifs

-Nous avons choisi de nous pencher sur le sujet étude rétrospective de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* au niveau de l'EPH de Médéa.

-Une étude rétrospective de la sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au niveau de l'EPH de Médéa sur une période allant de 2014/2023.

-Réaliser une étude comparative descriptive entre les cas infectés après covide 19 et avant le covide.

-L'étude des caractéristiques épidémiologiques des souches isolées chez l'enfant et l'adulte (âge, sexe, nature du prélèvement et service).

- L'étude de la résistance aux principaux antibiotiques actifs : les bêta-lactamines, les aminosides, les fluoroquinolones et autres antibiotiques tels que, le cotrimoxazole et les tétracyclines.

2. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective d'un mois (du 12 février au 12 mars 2024). Basée sur l'interprétation des résultats à partir des registres et des archives du laboratoire central de l'EPH de Médéa.

Cette étude se basées sur le recueil de données de *Pseudomonas aeruginosa* de patients hospitalisés ou traités en externe. Les souches émanant de patients hospitalisés provenaient de plusieurs services (urgences, ORL, pédiatre, gynécologie …).

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Lieu d'étude

Au niveau de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa, un stage d'une durée d'un mois a été effectué dans le cadre d'une étude descriptive rétrospective. Cette étude a examiné un total de 287 cas de *Pseudomonas aeruginosa* humaine colligés à partir du registre d'hospitalisation du service enregistrés sur une période de dix ans selon le divers (2014/2023), sept ans selon ECBU (2016/2023) et deux ans selon le LCR allant du (2021/2023).



Figure 3. Porte d'entrée de l'hôpital de Mohammed BOUDIAF de Médéa

1.2. Type de prélèvement

La biosécurité est indispensable au niveau du laboratoire de la *Pseudomonas aeruginosa* afin d'éviter toute contamination contagieuse du personnel du laboratoire.

Il est important de porter une blouse et une sur-blouse, des gants pour les mains et une bavette médicale pour éviter la contamination par voie respiratoire. La manipulation des crachats s'effectue obligatoirement sous une hotte de sécurité bactériologique.

Le prélèvement étant effectué par le médecin traitant au niveau du service concerné, il est ensuite acheminé directement au niveau du laboratoire (pus, prélèvement de sang, prélèvements urinaires, Prélèvement broncho-pulmonaire ⋯).

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ONT été isolées à partir de différents prélèvements à savoir : les liquides d'aspiration bronchique, les pus, les urines, les liquides de ponction, les sondes urinaires, les hémocultures, les prélèvements vaginaux….

1.3. Population d'étude

Notre étude concerne tous les patients atteints de la *Pseudomonas aeruginosa* dans la région de Médéa pendant la même période d'étude.

1.4. Récolte des données

Les données épidémiologiques relatives aux cas de *Pseudomonas aeruginosa* chez les humains ont été recueillies au région de l'EPH de Médéa (Pédiatrie, chirurgie infantile, Gynécologie, Néonatologie, oto-rhino-laryngologiques. Les données ont été recueillies sur une période de neuf ans (2014-2023) et comprennent des informations sur le sexe, la date de déclaration, l'âge.

Ont été transformées les donné en graphiques tels que des histogrammes, des diagrammes circulaires, des diagrammes en barres et des courbes en utilisant Excel 2016.

2. Résultat

2.1. Etude de la population

Durant notre travail au laboratoire central, du 12 février jusqu'au 12 mars 2024, 287 prélèvements ont été réceptionnés et analysés. Ces résultats montrent que la majorité des prélèvements sont de provenance interne et que la plupart des patients prélevés sont des enfants avec une prédominance du sexe masculin.

2.2. DIVERS

2.2.1. Répartition selon le sexe

Parmi les 192 échantillons positifs de *Pseudomonas aeruginosa*, 89 des patients atteints étaient de sexe masculin ; et 103 cas étaient de sexe féminin. Tableau 7 **(Annexe 01).**

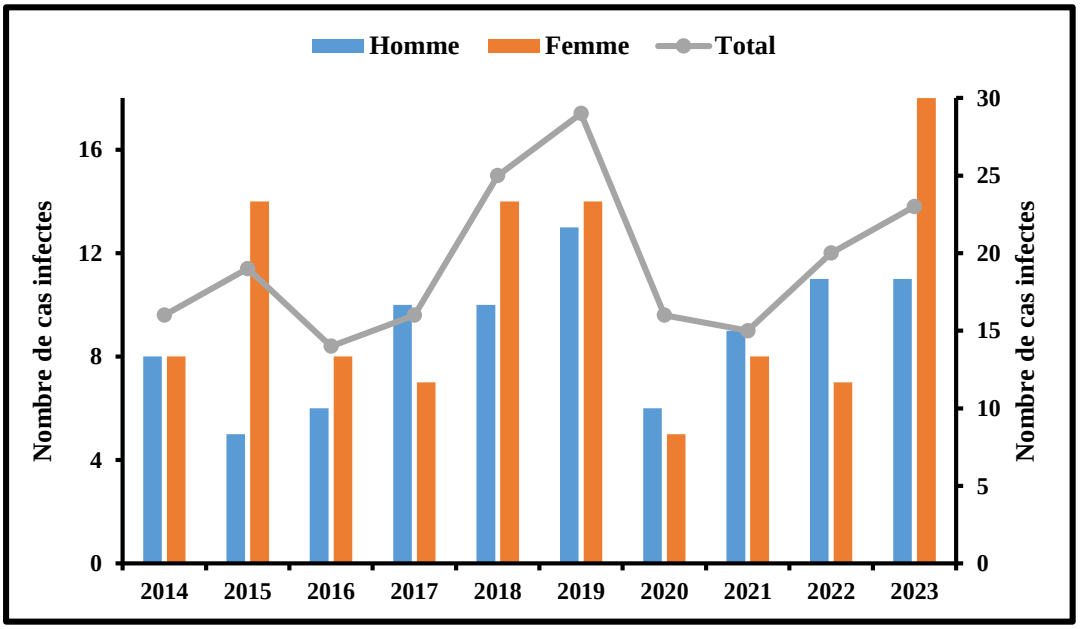


Figure 4. Répartition selon le sexe**.**

Sur 192 patients étudiés, (53.65% ;103) sont le sexe féminin par contre (46.35% ;89) sont le sexe opposé (masculin) avec un ratio(féminin/masculin) de 1.15 (103/89).

2.2.2. Répartition selon L'Age

La majorité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées aux deux extrémités de la vie : chez les enfants et les adultes. Tableau 8 **(Annexe 02).**

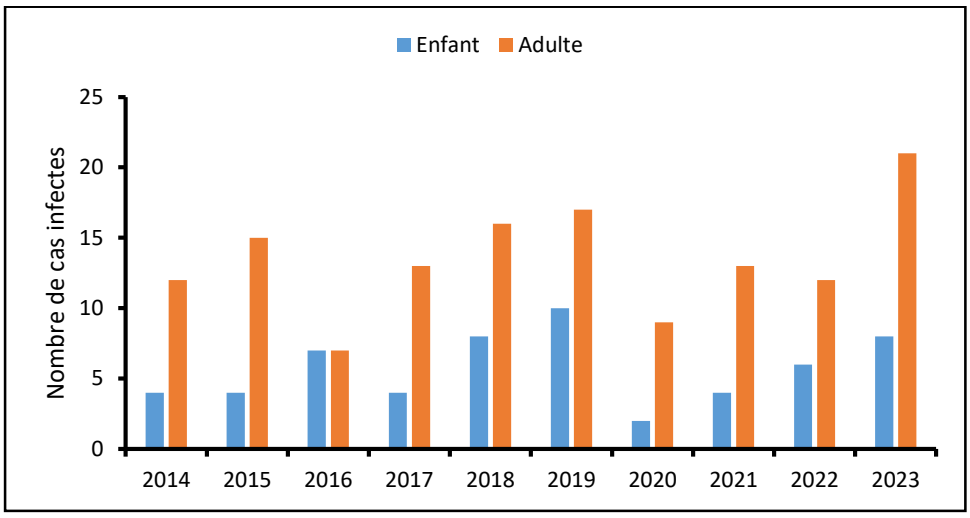


Figure 5. Répartition des patients selon l'âge.

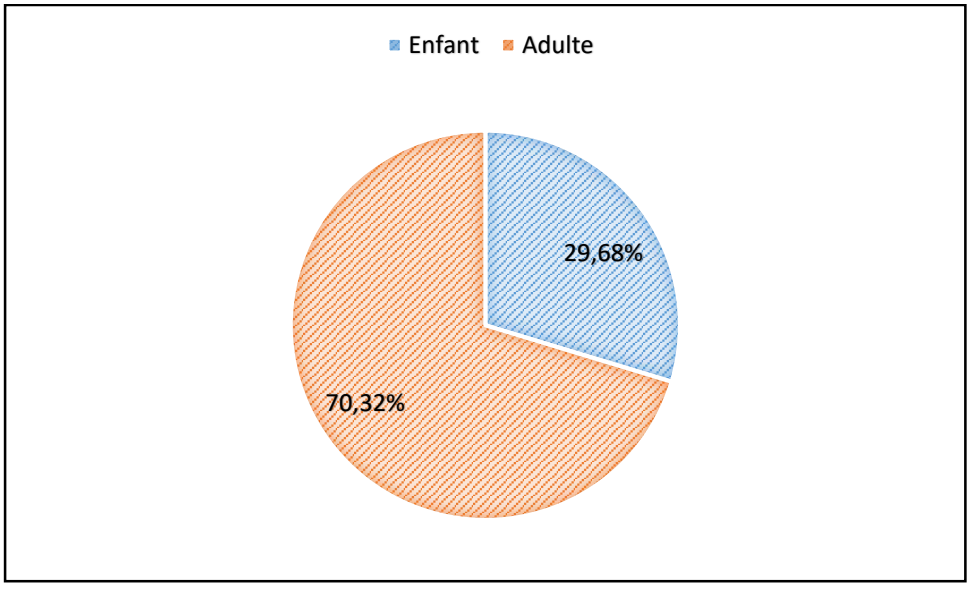


Figure 6. Répartition des patients selon l'âge (%).

Les patients prélevés ont été classés en deux catégories (Adulte, Enfant).

Adulte >18 ans avec un total de (135 ;70.32%)

Enfant <18 ans avec un total de (57 ;29.68%)

2.2.3. Répartition selon La nature de prélèvement

Voir le tableau 9 **(Annexe 03).**

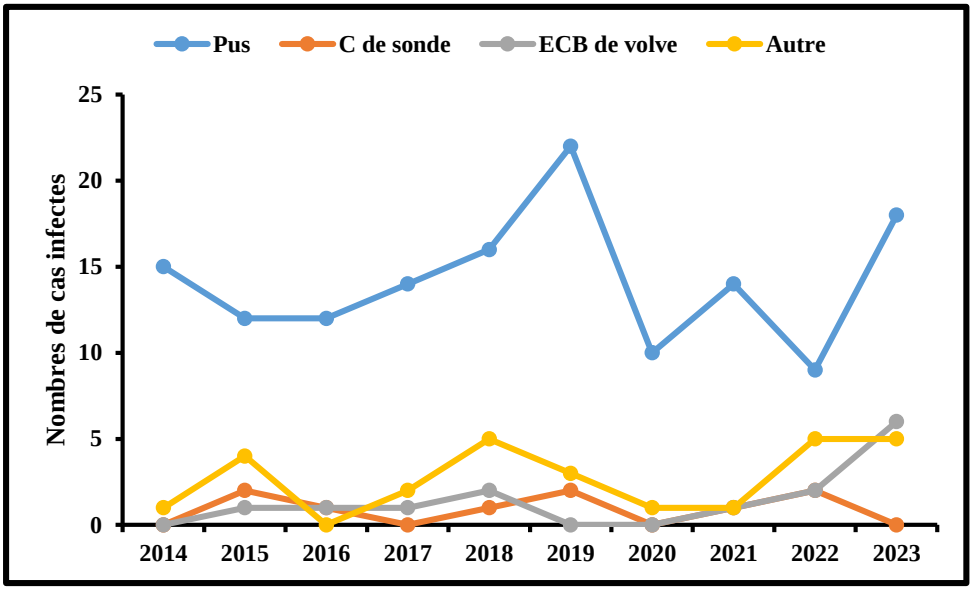


Figure 7. Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

L'étude de la répartition des *Pseudomonas aeruginosa* selon la nature de prélèvement à révéler la prédominance des souches dans les pus (73.96% ; 142 cas), suivis par ECB de volve (7.29% ; 14 cas), puis la culture de sonde (4.69% ; 9 cas) et les reste sont les autres (14.06% ; 27 cas).

2.2.4. Répartition selon le service

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolée dans les différents service de EPH de Médéa. Tableau 10 **(Annexe 04).**

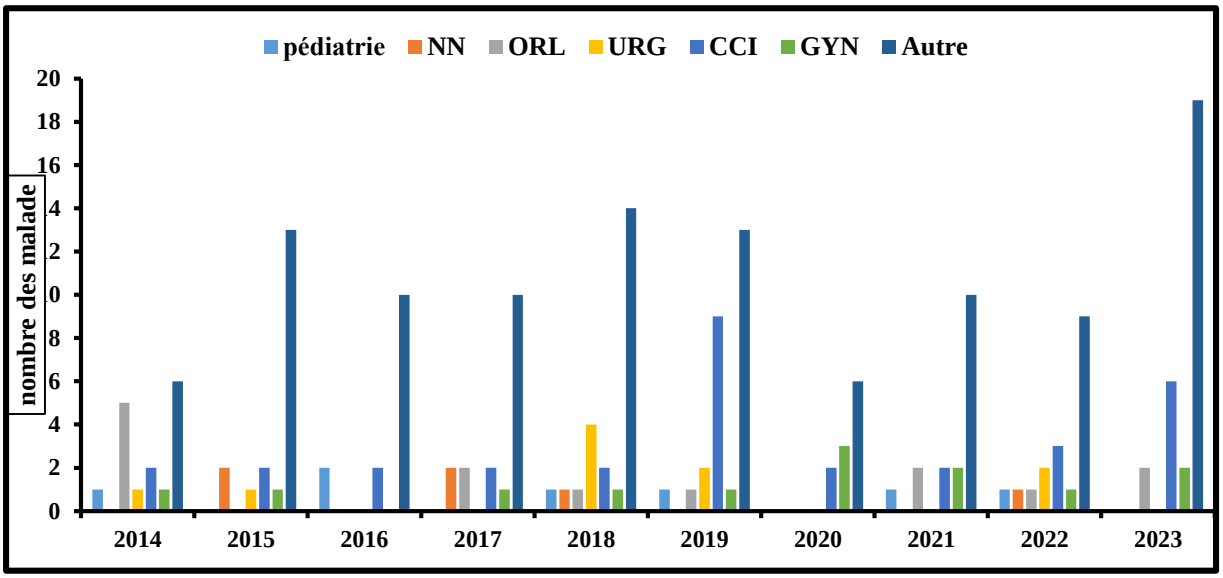


Figure 8. Répartition des patients selon le service**.**

La prédominance s'est manifestée au niveau de service CCI (chirurgie infantile) (16.66% ;32 cas) suivi respectivement par le service de oto-rhino-laryngologiques (7.29% ; 14 cas), Gynécologie (6.77% ;13 cas), URGENCE (5.02% ;10 cas), suivie le service de pédiatrie et Néonatologie (3.12% ;7, 3.64% ;6 cas), puis les autre (laboratoire, chirugie femme, chirugie homme, SAMI, réanimation…) (57.29% ; 110 cas).

2.3. LCR

2.3.1. Répartition selon le sexe

La population étudiée comprend 33 Homme et 08 Femme. (Tableau 11) **(Annexe 05).**

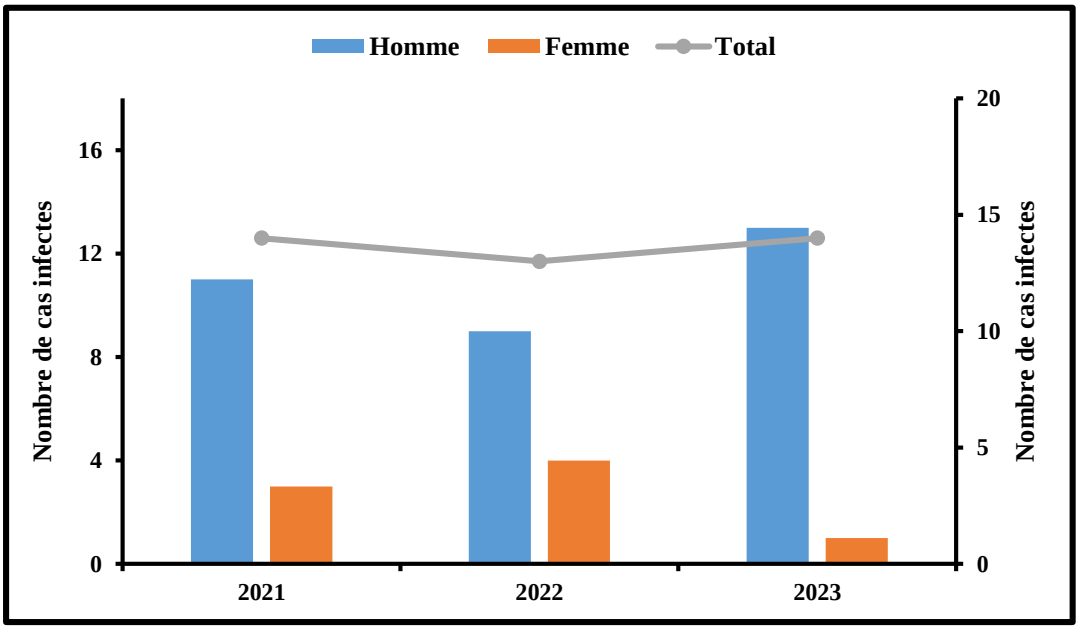


Figure 9. Répartition des patients selon le sexe.

La figure révèle une prédominance de sexe masculin avec un pourcentage de (80.49% ; 33), par rapport aux sexe féminin avec (19.51% ; 08).

2.3.2. Répartition selon L'âge

L'âge des patients est mentionné dans (le tableau N°12) **(Annexe 06).**

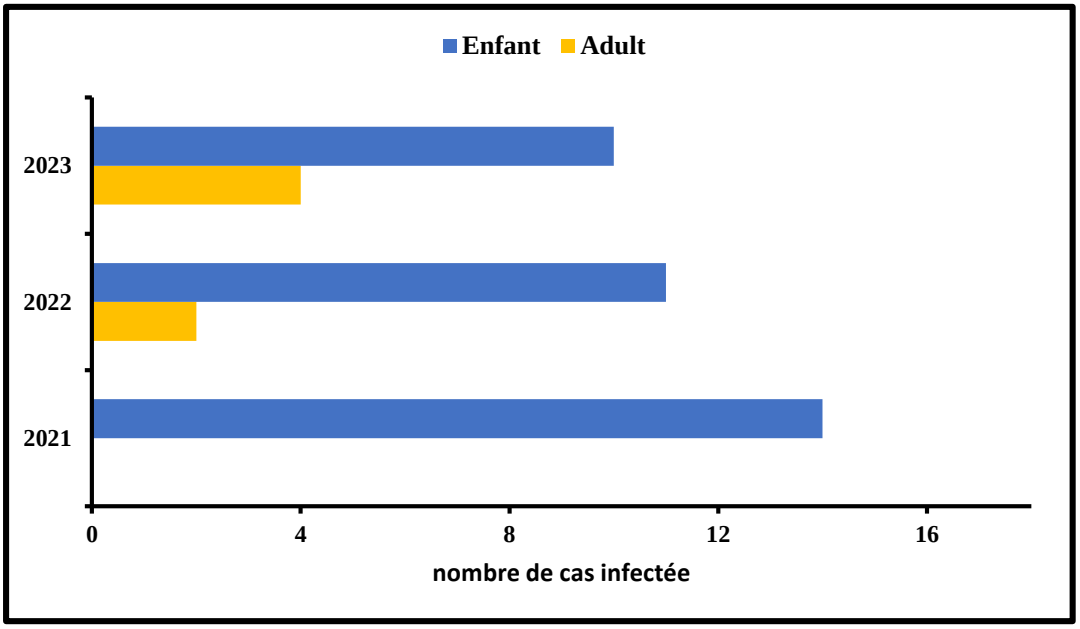


Figure 10. Répartition des patients selon l'âge.

Les patients prélevés ont été classé en deux catégories :

Enfant (<18ans), avec un total de (35 ;85.36%).

Adulte (≥18ans), avec un total de (6 ;14.63%).

2.3.3. Répartition selon La nature de prélèvement

Tableau 13. **(Annexe 07).**

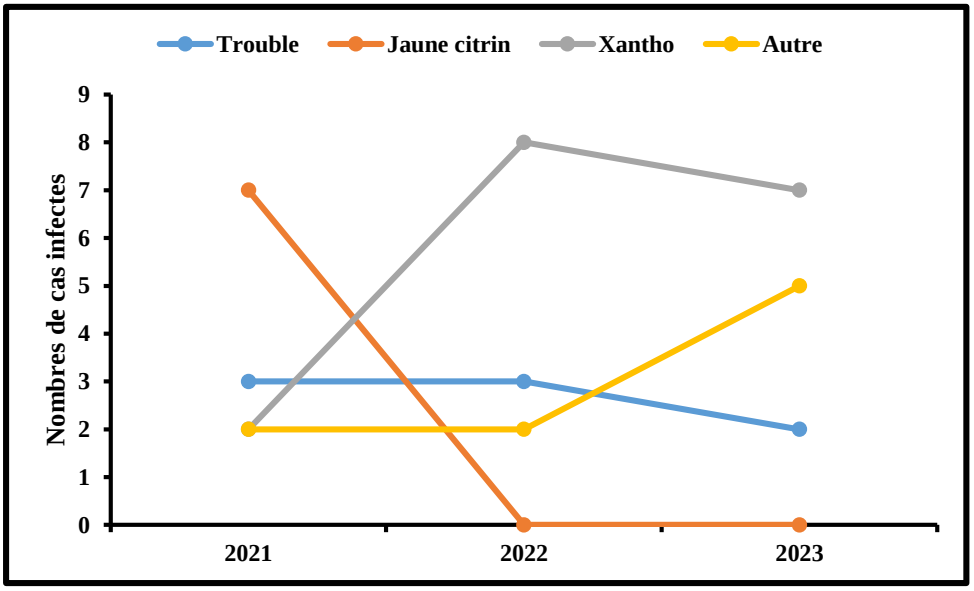


Figure 11. Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

La figure montre que 41 cas des souches sont isolés des trouble (19.51% ; 8), jaune citrin (17.07% ; 7), Xantho (41.46% ; 17 cas), Autre (21.95% ; 9).

2.3.4. Répartition selon le service

Les 41 prélèvements analysés au niveau de laboratoire centrale proviennent de différents services :

4 prélèvements du service de l'urgence, 33 prélèvements du service de CCI et 4 prélèvements du service de NN. Tableau 14. **(Annexe 08).**

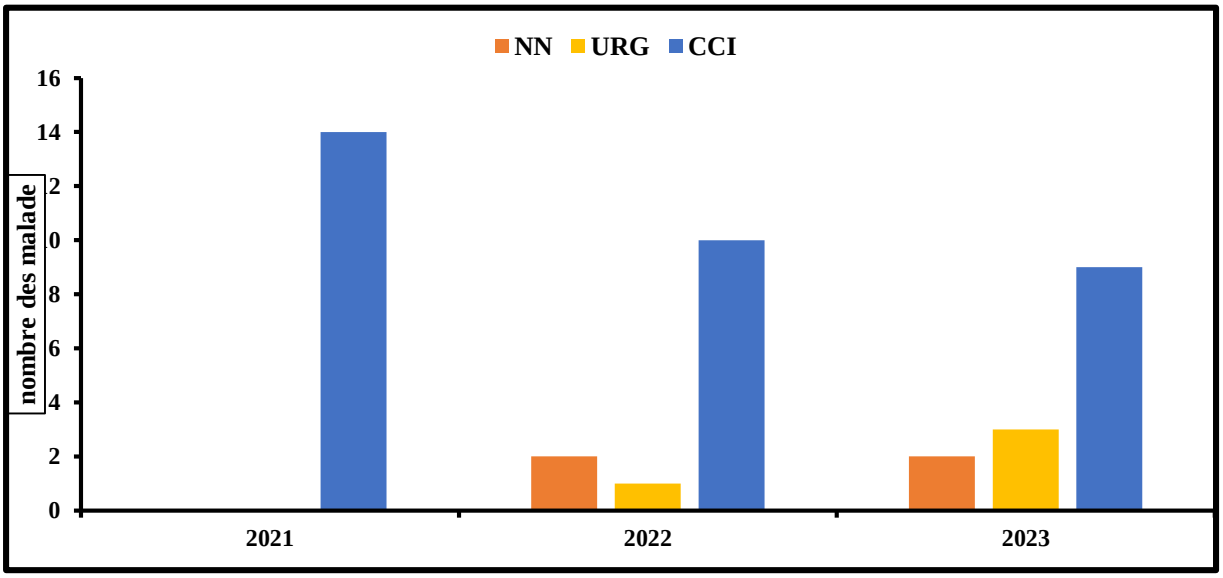


Figure 12. Répartition des patients selon le service**.**

En général, cette bactérie isolée de service CCI avec un pourcentage (80.49% ; 33), des souches de *Pseudomonas Aeruginosa* étaient isolées au niveau du service NN avec (9.76% ; 4) et l'Urgence avec (9.76% ; 4).

2.4. ECBU

2.4.1. Répartition des patients selon le sexe

Les infections dues aux deux espèces étaient plus fréquentes chez l'homme que chez la femme.

Les résultats présentés dans le tableau 15 **(Annexe 09).**

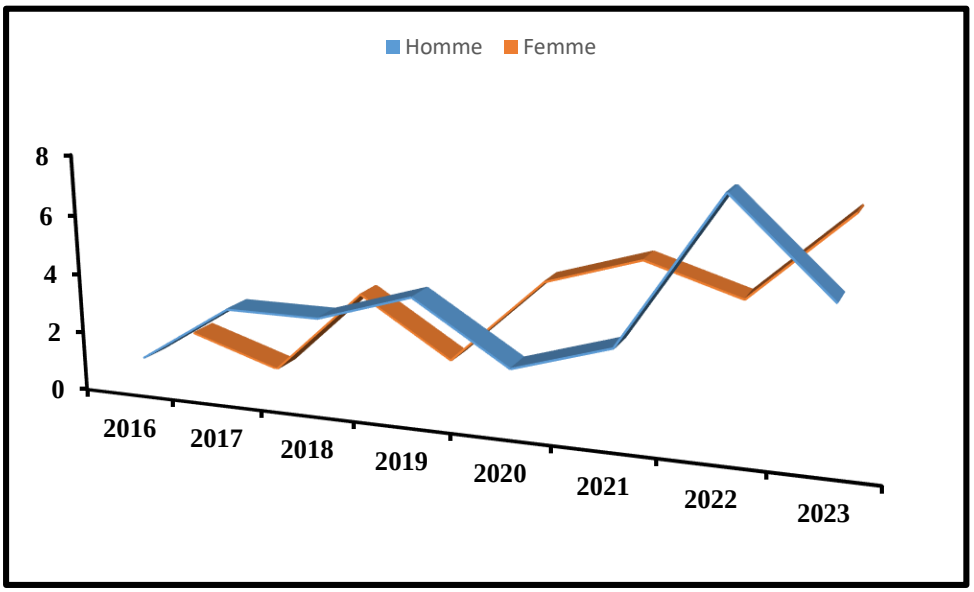


Figure 13. Répartition des patients selon le sexe.

D'après nos résultats illustrés dans le figure (13) nous constatons que les patients de sexe masculin sont le plus confrontés à une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui représentés un pourcentage de (53.70% ;29), et (46.30% ;25) chez les patients de sexe féminin.

2.4.2. Répartition selon l'âge

La majorité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées aux deux extrémités de la vie : chez les enfants (20.37% ; 11 cas) et les sujet adultes (79.62% ; 43 cas). Tableau 16, **(Annexe 10).**

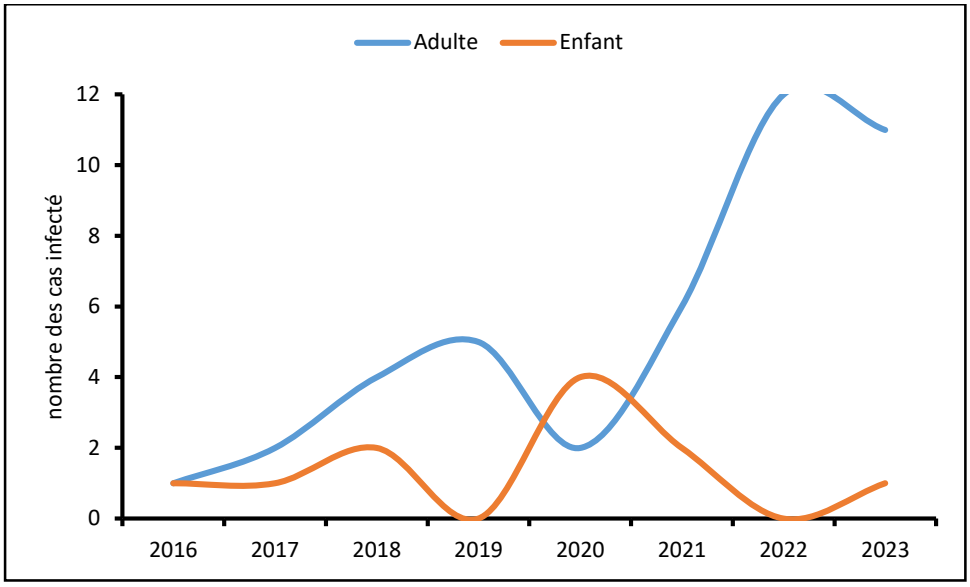


Figure 14. Répartition des patients selon l'âge.

Nous avons constaté que l'adulte était la plus touchée par l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* avec (79.63% ; 43), suivi par l'enfant avec (20.37% ; 11).

2.4.3. Répartition selon la nature de prélèvement

Le tableau montre que 54 cas des souches sont isolés des urines uniquement, Tableau 17, **(Annexe 11).**

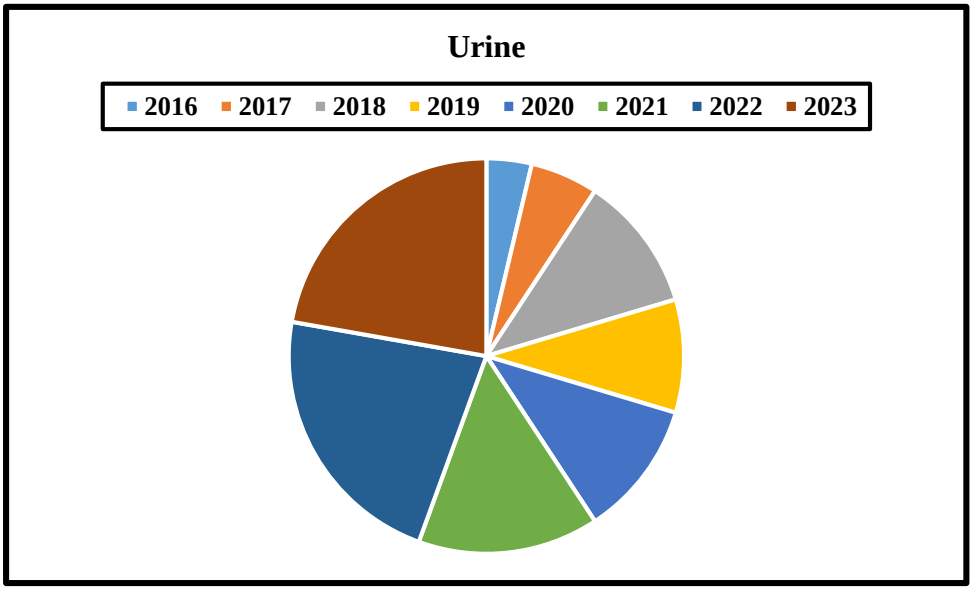


Figure 15. Répartition des patients selon la nature de prélèvement**.**

D'après nos résultats illustrés dans la figure 15, nous constatons que les patients ont été essentiellement isolées d'un seul prélèvement (Urine), avec un pourcentage 100%.

2.4.4. Répartition selon le service

Voir le tableau 18, **(Annexe 12).**

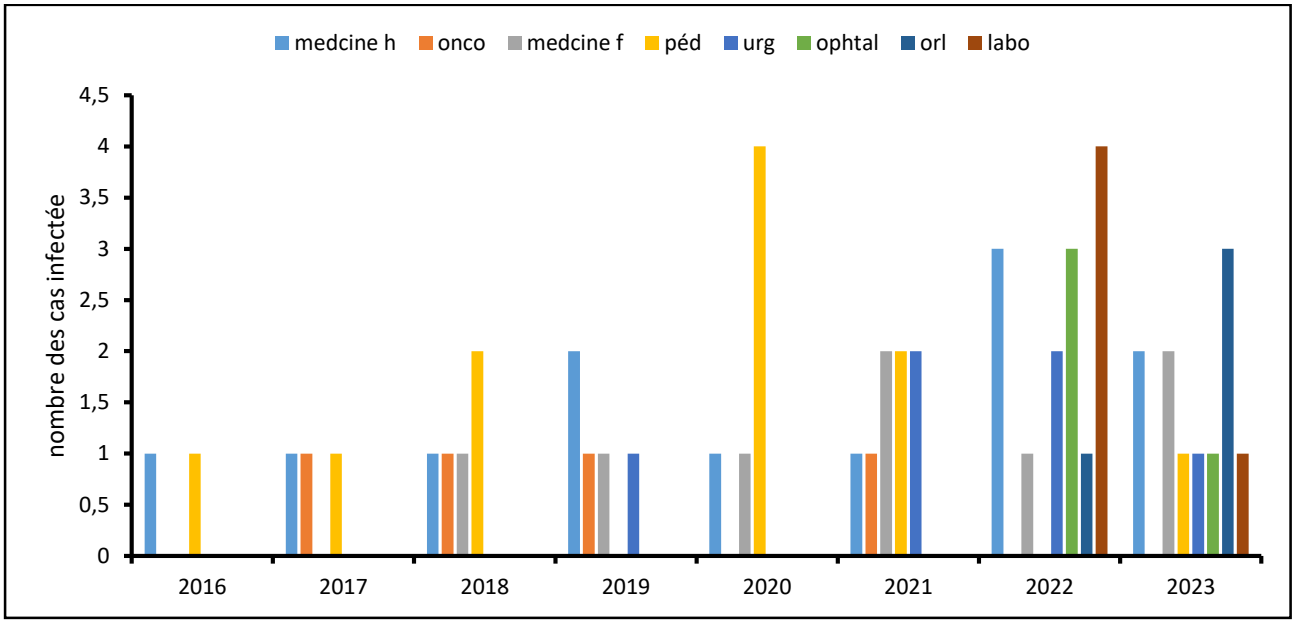


Figure 16. Répartition des patients selon le service.

Le service Médecine Homme occupe la première place avec (22.22% ; 12 cas) des souche isolées, suivi par (20.37% ; 11 cas) en pédiatrie ; puis les autres services dans proportions étroites. La figure montre le différent taux.

2.5. Répartition selon l'antibiotique (DIVERS, LCR, ECBU)

Le profil de sensibilité aux antibiotique des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolée a été identifiées vis-à-vis de 8 antibiotique. Les résultats sont présentés dans le tableau 19, **(Annexe 13).**

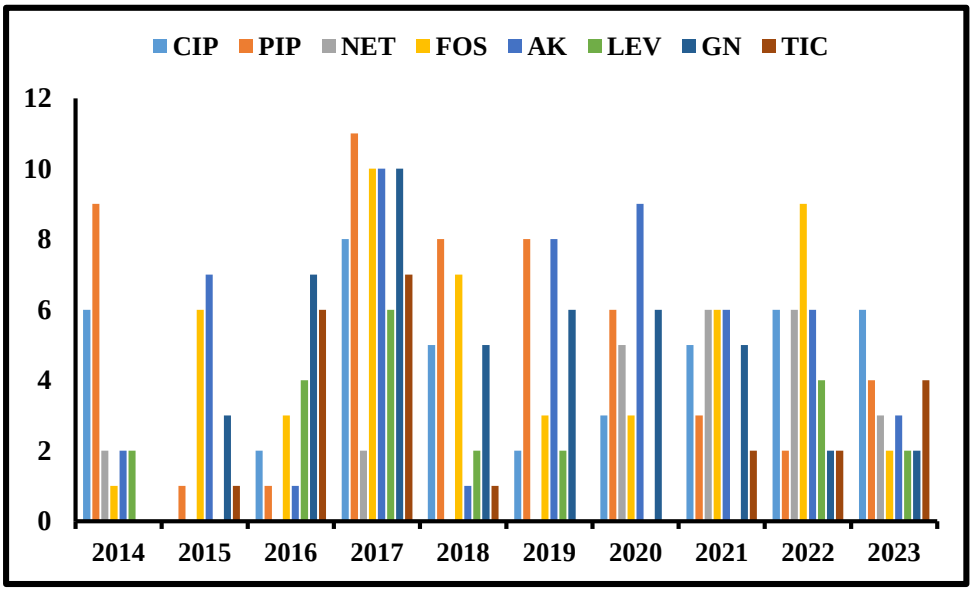


Figure 17. Répartition selon l'antibiotique

La *Pseudomonas aeruginosa* étudiée une sensibilité à la grande majorité des antibiotiques testées Ciprofloxacine (CIP) (13.69% ; 43), Pipéracilline (PIP) (16.88% ;53), Nétilmicine (NET) (7.64% ;24), Fosfomicine (FOS) (15.92% ;50), Amikacine (AK) (16.88% ; 53), Lévofloxacine (LEV) (7.01% ; 22), Gentamicine (GN) (14.65% ; 46) et Ticarcilline (TIC) (7.32% ; 23).

PARTIE 3 : DISCUSSION GÉNÉRALE

Provenance des souches Depuis quelques décennies, les bactéries du genre *Pseudomonas* ont été impliquées dans de nombreuses maladies infectieuses. Bien qu'elles soient principalement associées aux infections nosocomiales, elles ont également été impliquées dans des cas d'infections acquises communautaires. *Pseudomonas aeruginosa* représente aujourd'hui un modèle d'adaptation particulièrement efficace en termes d'antibiorésistance, sa capacité à survivre de façon prolongée en milieu hospitalier associée à l'émergence de résistances potentialise sa capacité de propagation nosocomiale (**Touati, diene *et al*, 2013**).

De ce fait, nous avons étudié 287 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées aux trois paramètre (Divers ; LCR ; ECBU) dans EPH de Médéa. Cette étude réalisée entre 2014 et 2023 a montré la fréquence d'isolement le moyen pour l'espèce *Pseudomonas aeruginosa*. Une étude rétrospective rapportée en Algérie sur une période de 9 ans.

1. Selon le DIVERS

1.1. Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe des patients

En ce qui concerne la répartition des infections à *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe des patients, nous avons remarqué une prédominance du sexe féminin. Au total, parmi 192 patients, 103 parmi eux ont été du sexe féminin (53.65%), et 89 du sexe masculin (46.35%). Ces résultats sont en corrélation avec les résultats des certains auteurs ont pu aussi montrer une prédominance féminine des cas d'infections nosocomiales. Comme le cas également dans l'étude de **(Merabet *et al.*, 2006-2015)** au Marco (57.56%), (**Maiga B. *et al*. 2019**) au Bamaco (56%), **(Ghotaslou., *et al*., 2012)** en Iran (59.6%), et **(MOURVILLIER., 2000**) (58.13%).

1.2. Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon l'âge

Nos résultats sur la distribution des cas selon l'âge montrent que sur un total de 192 cas des Infection nosocomiales, plus de (70.32% ; 135) concernent la catégorie de l'adulte, et celui de la catégorie de l'enfant est (29.68% ;57).

Nos résultats sont proche à ce qui a été retrouvé dans une étude tunisienne ou la moitié des patients Adulte (75.5%) **(Mansour W, *et al*).**

Par contre les données rapportées par une cohorte prospective faite dans plusieurs centres hospitaliers en Espagne indique que tranche d'âge la plus touchée est l'enfant **(Villar M, *et al*).**

1.3. Répartition des souches selon la nature de prélèvement des patients

Du point de vue de la nature du prélèvement et dans notre série, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient isolées essentiellement dans le pus (73.96%) suivi des prélèvements ECB de volve (7.29%), la culture de sonde (4.69%) et les reste sont les autres (14.06%).

Nos résultats concordent avec les résultats obtenus par **(Ben abdallah *et al*., 2008)** avec 724/1113 souches isolées du pus et cela est expliqué par le fait que *Pseudomonas aeruginosa* est un germe nosocomiale responsable surtout de surinfection des plaies chirurgicales chez des patients qui sont fragilisés par l'acte chirurgical invasif, l'antibiothérapie ainsi que l'immunosuppression. Cependant, dans l'étude menée par **(Kamga *et al*.,2015)**, le pus était la 3éme source de *Pseudomonas aeruginosa* à 6/34.

1.4. Répartition des souches selon le service des patients

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées dans des différents services de l'EPH de Médéa, la prédominance s'est manifestée au niveau du service de chirurgie infantile (CCI) avec (16.66%), suivi respectivement par le service de l'oto-rhino-laryngologiques (ORL) (7.29%), (6.77%) de service gynécologie (gyn), (5.02%) de l'urgence, le service de Pédiatrie (Péd) et Néonatologie (NN) avec (3.64% /3.12%) puis les autres avec pourcentage de (57.29%).

Contrairement une étude, effectuée en Tunisie, au CHU Bourguiba de Monastir entre 2002 et 2005, rapportait que 33,5% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient isolées à partir des services de réanimation et 24,3% des services de chirurgie **(Abdallah HB, *et al*.,2008).**

2. Selon le LCR

2.1. Répartition selon le sexe

Il est important de noter que durant les deux dernières années (2021-2023), 80.48% des cas des LCR enregistrés étaient principalement de sexe masculin opposés à 19.51% du sexe féminin. Autrement dit sur 41cas, les hommes représenteraient 33 cas alors que les femmes ne compteraient que 08 cas, le sex-ratio homme/femme était de 4.12.

Les travaux des certains auteurs ont pu aussi montrer une prédominance masculine des cas de méningite bactérienne. Comme le cas également dans l'étude de **(Merabet M *et al*., 2006-2015)** au Marco (57.56%), **(Maiga B. *et al*., 2019)** au Bamaco (56%), **(Ghotaslou.R *et al*., 2012)** en Iran (59.6%), et **(MOURVILLIER, 2000)** (58.13%).

D'autre part, la prédominance féminine est observée selon l'étude de **(DABERNAT *et al*., 2000)**.

2.2. Répartition selon l'âge

Nos résultats sur la distribution des cas selon l'âge montrent que sur un total de 41 cas des LCR, plus de (85.36% ; 33cas) des sujets concernent la catégorie des enfants. Donc c'est la tranche d'âge la plus touchée par les méningites contrairement les adultes, les données de notre étude sont proches à ceux observées en Tunisie par **(Mezghani Maalej S *et al*., 2006)** qui ont trouvé 74,5 % des cas de LCR chez les enfants, et au Mali par **(Maiga B. *et al*., 2019)** qui montre que le plus fort taux enregistré est les enfants de moins de deux ans avec un pourcentage de 63%.

D'autres études aussi confirment nos résultats, selon **(Levy c *et al*., 2005)**79% de LCR surviennent avant l'âge de 5 ans, et Certains auteurs ont trouvé 69,7% de cas de LCR avant l'âge de 2 ans **(FLORET D *et al*., 2002)** et 63% en (2006).

La forte attaque de cette tranche d'âge de la population pourrait s'expliquer par la fragilité des systèmes immunitaires des enfants due aux anticorps maternels est la raison pour laquelle il est nécessaire de vacciner ces enfants contre les principaux bactéries responsables d'infections invasives **(Faye-Ketté H, *et al*., 2003).** Aussi par la vascularité élevée du

cerveau, Et par un fréquent portage rhino-pharyngé des germes incriminés chez les enfants **(Tai, Elola, Traoré *et al*., 2004).**

2.3. Répartition selon la nature du prélèvement

Du point de vue de la nature du prélèvement et dans notre série, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient isolées essentiellement dans le Xanthochromies (41.46%) suivi des prélèvements Trouble (19.51%) des prélèvements Jaune citrin (17.07%).

Nos résultats ne sont pas en concordance avec une étude régionale tunisienne effectuée à Monastir et une étude marocaine menée à l'hôpital Cheikh Zaid à Rabat qui rapportaient que *Pseudomonas aeruginosa* était isolé essentiellement de pus et d'urines, les prélèvements respiratoires occupant la troisième place **(Abdallah HB, *et al*.,2008 ; Dé E, *et al*, 2011).**

D'autres études nationales, américaines et européennes ont montré que les voies aériennes sont les principaux sites d'isolement de cette bactérie (*Pseudomonas aeruginosa*) **(Elhousni, 2006/2011 ; Aghrouch, *et al*., 2006).**

2.4. Répartition selon le service

Les maladies entrés dans le service CCI le plus élevé soit 80.49% (33), contre 9.76% (9) dans le service Néonatologie et l'urgence 9.76% (9).

Alors qu'une autre étude réalisée dans différents hôpitaux de l'Ouest algérien rapportait que *Pseudomonas Aeruginosa* était isolé principalement en réanimation dans 65,9% des cas et en chirurgie générale dans 15,2% des cas **(Thabet, *et al*.,2012).**

En Turquie, en 2006, Une étude effectuée dans six unités de soins intensifs, a rapporté que cette bactérie était la plus fréquemment isolée **(Elhousni ,2011).**

3. Selon le ECBU

3.1. Répartition selon le sexe

Concernant le sexe, parmi les 54 échantillons de *Pseudomonas aeruginosa* retrouvés dans notre étude, 29 cas des patients atteints étaient de sexe masculin avec (79.72%) et 25 cas étaient de sexe féminin avec (46.29%).

Ces résultats sont comparables à ceux décrit par **(Dé E, *et al*.,2011)** d'une étude marocaine en 2015 présentant un taux de prédominance masculine de 80%, Mais il faut noter que d'autres études rapportent une équivalence d'isolement chez les deux sexes **(Déziel, *et al*.,1999),** ou une autre étude contrairement qui ont enregistré une prédominance féminine **(Jensen PO, *et al*.,2007).**

3.2. Répartition des souches selon L'Age des patients

Notre étude à montré que les patients les plus touchés sont les adultes avec (70.32%), les enfants avec (29.68%). Alors que d'autres travaux réalisée on 2007 par **(Mansour, *et al.*),** montre sont comparables à ce qui a été retrouvé dans une étude tunisienne ou la moitié des patients.

Nos résultats très variables avec les données rapportées par une cohorte prospective faite dans plusieurs centres hospitaliers en Espagne rapportant une moyenne d'âge Enfant **(Villar, *et al*).**

3.3. Répartition selon la nature du prélèvement

Dans notre série la répartition selon le type de prélèvement révèle que les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées principalement à partir des urines avec un prévalence plus élevées (100%).

Tandis qu'en 2002 **(Rio *et al*., 2002)** observée les urines sont la seconde source de *Pseudomonas aeruginosa*. Contrairement à l'étude menée par **(Nyaledome, 2016)** qui a révélé la présence de 131/730 souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans les urines (3ème position).

3.4. Répartition selon le service

Concernant la répartition des services, on note que le service qu'en début et le médecine homme avec un pourcentage de (22.22%), et le pédiatrie (20.37%).

Alors qu'une autre étude réalisée dans différents hôpitaux de l'Ouest algérien rapportait que *Pseudomonas Aeruginosa* était isolé principalement en réanimation dans 65,9% des cas et en chirurgie générale dans 15,2% des cas **(Thabet, *et al*.,2012).**

4. Répartition selon les antibiotiques (DIVERS ; LCR et ECBU)

Concernant la sensibilité aux antibiotiques, chez *Pseudomonas aeruginosa*, la sensibilité le plus important était vis-à-vis du Pipéracilline (PIP) (16.88% ;53) et le même pour le Amikacine (AK) (16.88% ;53) suivi par : la Fosfomicine (15.92% ;50), Gentamicine (GN) (14.65% ;46), la Ciprofloxacine (CIP) (13.69% ;43), le Nétilmicine (NET) (7.64% ;24), le Ticarcilline (TIC) (7.32% ;23) et le Lévofloxacine (LEV) (7.01% ;22).

Nos résultats sont proches à ceux rapporté par **(Strateva, *et al*)** entre 2001 et 2006 dans un hôpital universitaire à Sofia en Bulgarie (86.2%), qui ont trouvé que la sensibilité est importante vis-à-vis la piperacilline (PIP) avec un pourcentage de 86.2%.

Comparativement, à une étude réalisée en Espagne, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été plus sensibles à la gentamicine (4,30% contre 54.9%), et à l'amikacine (3,23% contre 5.3%) **(Tai FR, Elola, Traoré *et al*., 2004).** Et dans une étude menée par **(El Ouadnassi et Boughalem., 2009),** des taux de sensibilité faibles ont été trouvé pour : Netlimicine (28/44), lévofloxacine (24/44). Cependant, les résultats se rapprochent de ceux trouvés pour la ticarcilline (24/44), la céftazidime (35/44), la tobramycine (37/44) et l'amikacine (35/44) **(Sefraoui 2015, Mesli 2012, Rabhi 2010).**

PARTIE 4 : CONCLUSION

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste généralement peu virulente chez les personnes saines, mais redoutable chez les individus affaiblis. Elle occupe la troisième place, en termes de fréquence, des bactéries nosocomiales. La bactérie est responsable d'un très large panel d'infections de sévérité variable, allant de l'otite bénigne à l'infection des valves cardiaques.

Grace à notre étude rétrospective des cas de *Pseudomonas aeruginosa* enregistrés durant ces neuf dernières années (2014 à 2023) dans l'EPH de la Wilaya de Médéa au niveau de laboratoire central, nous avons constaté que :

- 287 cas de *Pseudomonas aeruginosa* ont été enregistrés durant les neuf dernières années, dont 192 sont des cas d'infection nosocomial, 41 cas de méningite et 54 cas d'infection urinaire. Donc une prédominance de l'infection nosocomial par rapporte de IU et le Méningite durant toutes les années d'étude.
- *Pseudomonas aeruginosa* touche le sexe masculin plus que le sexe féminin avec un pourcentage (52.61%) et un sex-ratio homme/femme de 1.11.
- *Pseudomonas aeruginosa* touche beaucoup plus les adultes qui représente plus de (64.11%) des cas.
- *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées dans différents services avec une légère prédominance au niveau du service chirurgie infantile avec (22.65%).
- L'étude de la répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon la nature du prélèvement a révélé la prédominance de la souche dans les pus (73.96%) d'infection nosocomial, et Xantho (41.46%) dans la méningite et chez l'infection urinaire le seul prélèvement c'est les urines (100%).
- Dans notre série, le profil de sensibilité des bactéries a montré des proportions élevées de la sensibilité aux antibiotiques plus importantes chez *Pseudomonas aeruginosa*, surtout pour la Pipéracilline et le Amikacine (16.88% ;53) et moins élevé est le Lévofloxacine (7.01% ;22).

Les mesures tendant à prévenir et à maîtriser la propagation de la résistance bactérienne doivent agir sur les facteurs conditionnant son émergence et son évolution. Il s'agit en premier lieu de diminuer la pression de sélection exercée par l'utilisation abusive des antibiotiques et en deuxième lieu d'appliquer les mesures d'hygiène nécessaires pour éviter l'apparition d'autres foyers d'infection et d'autres mécanismes de résistance.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Abdallah, H. B., Noomen, S., Khélifa, A. B. E., Sahnoun, O., Elargoubi, A., & Mastouri, M. (2008). Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Médecine et maladies infectieuses*, *38*(10), 554-556.

Abdouchakour, F., Dupont, C., Grau, D., Aujoulat, F., Mournetas, P., Marchandin, H., ... & Jumas-Bilak, E. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* and Achromobacter sp. clonal selection leads to successive waves of contamination of water in dental care units. *Applied and environmental microbiology*, *81*(21), 7509-7524.

Acosta, N., Waddell, B., Heirali, A., Somayaji, R., Surette, M. G., Workentine, M. L., ... & Parkins, M. D. (2020). Cystic fibrosis patients infected with epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strains have unique microbial communities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 173.

AISSA, K. (2012). PROFIL DE LA RESISTANCE DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AUX ANTIBIOTIQUES AUX SERVICES DE REANIMATION A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT ENTRE 2006 ET 2010.

Ait El Kadi, M., Aghrouch, M., Seffar, M., Bouklouze, A., Cherrah, Y., Souly, K., & Zouhdi, M. (2006). Prevalence of Acinetobacter baumannii and *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to imipenem by production of metallo-beta-lactamase. *Médecine et maladies infectieuses*, *36*(7), 386-389.

Akasaka, T., Tanaka, M., Yamaguchi, A., & Sato, K. (2001). Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *45*(8), 2263-2268.

Akasaka, T., Tanaka, M., Yamaguchi, A., & Sato, K. (2001). Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. Antimicrobial agents and chemotherapy, 45(8), 2263-2268.

Amazian, K., Rossello, J., Castella, A., Sekkat, S., Terzaki, S., Dhidah, L., ... & Fabry, J. (2010). Prevalence of nosocomial infections in 27 hospitals in the Mediterranean region. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal, 16 (10).

Ariane B. (2017). Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et leurs traitements en 2017. Thèse pour obtenir un diplôme d'état de docteur : Pharmacie. Bretagne : Université de Rennes 1. P14, 34,57**.**

Avorn, J. L., Davey, J. F., McEwen, P. G., O'Brien, S. A., TF Levy, S. B., & World Health Organization. (2001). Antibiotic resistance: sinthesis of recommendations by expert policy groups.

Bah, A., Bassinga, J. Y. S., Ouzaa, M. R., Ouedraogo, S. M. L., Amarir, M., Bennis, A., ... & Jaafar, A. (2015). Pied diabétique en orthopédie : analyse et évaluation de nos résultats. *Médecine et Chirurgie du Pied*, *1*(31), 32-37.

Barbier, F., & Wolff, M. (2010). Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*-Vers l'impasse thérapeutique ? *Médecine/sciences*, *26*(11), 960-968. Bengston-Palme J., Larsson B.G.J.

BENCHERIF, A. A., & BENSIDI AISSA, F. A. T. I. M. A. (2019). *Prévalence des bacilles Grand négatifs militirésistants isolés des infections utérines chez la femme* (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret).

Benchiha, I., & Nemra Bendidani, A. (2019). Etude de la résistance aux antibiotiques chez les *Entérobactéries i*solées à l'hôpital de Benzardjeb (Ain Temouchent).

Bengtsson-Palme, J., & Larsson, D. J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment international*, *86*, 140-149.

Borders D-B. (2007). Antibiotics Survey. Kirk-OthmerEncyclopedia of Chemical Technology,1-16.

Botzenhart, K., & Döring, G. (1993). Ecology and epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. In *Pseudomonas aeruginosa as an Opportunistic Pathogen* (pp. 1-18). Boston, MA: Springer US.

Boudouda R. (2015). Caractérisations biochimique, microbiologique et mutagenèse de *Pseudomonas aeruginosa*. Mémoire de master : Génétique Moléculaire. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine. P3-4-14-15.

Branger, C., & Lambert-Zechovsky, N. (2002). Identification of PSE and OXA β-lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* using PCR–restriction fragment length polymorphism. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *50*(1), 11-18.

Bricha, S., Ounine, K., Oulkheir, S., Haloui, N., & Attarassi, B. (2009). FACTEURS DE VIRULENCE ET EPIDEMIOLOGIE LIES AU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VIRULENCE FACTORS AND EPIDEMIOLOGY RELATED TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*. *Revue Tunisienne d'Infectiologie-Oct*, *2*, 7-14.

Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *39*(6), 1211-1233.

Cabrolier, N., Lafolie, J., & Bertrand, X. (2014). Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal des Anti-infectieux*, *16*(1), 8-12. Chaibdraa A., Medjellekh M.S.,

Carle, S. (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel*, *42*(2), 6-21.

Chaker, H. (2012). *Régulation de l'adaptation de la bactérie Pseudomonas aeruginosa à son hôte : implication des métabolites du tryptophane* (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).

CMIT, R. C., Pulcini, C., & Tattevin, P. E. (2015). Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. 25e édition. *Paris : Alinéa Plus*.

Cockenpot, L. (2014). *Mécanismes de résistance aux antibiotiques de Pseudomonas aeruginosa en motilité de type swarming et sa fonction écologique*. Institut National de la Recherche Scientifique (Canada). Collectif, Bergogne-Bérézin E. *Pseudomonas aeruginosa*. : Son rôle dans les infections respiratoires. Paris : Phase 5 ; 2002.

Conly, J. (2002). Antimicrobial resistance in Canada. *Cmaj*, *167*(8), 885-891.

Daniau, C., Léon, L., Blanchard, H., Bernet, C., Caillet-Vallet, E., & Glorion, S. (2020). Infections associées aux soins en établissement de santé : résultats de l'enquête nationale de prévalence 2017, France. *Bull Epidémiol Hebd*, *21*, 412-23.

Darghout S., Metheni A. (2016). Caractérisation morphologique, biochimique et mutagenèse des souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans la région de Constantine. Mémoire du master : Genetique moleculaire. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine. P15-18-19-22.

Davies, J. (1996). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiología (Madrid, Spain)*, *12*(1), 9-16. **Dé, E., Cosette, P., Coquet, L., Siroy, A., Alexandre, S., Duncan, A., ... & Jouenne, T. (2011)**. Membrane proteomes of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Pathologie Biologie*, *59*(6), e136-e139.

De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., ... & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, *33*(3), 10-1128

Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., ... & Hooton, T. M. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases*, *44*(2), 159-177.

Déziel, E., Lépine, F., Dennie, D., Boismenu, D., Mamer, O. A., & Villemur, R. (1999). Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of mixtures of rhamnolipids produced by *Pseudomonas aeruginosa* strain 57RP grown on mannitol or naphthalene. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1440*(2-3), 244-252.

Doi, Y., & Arakawa, Y. (2007). 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases*, *45*(1), 88-94.

Dounya, A., & Bouras Chayma, K. L. (2021). Evaluation de la qualité microbiologique de quelques produits utilisés dans la pharmacopée traditionnelle en Algérie (Cas de Guelma).

Edelstein, M., Pimkin, M., Palagin, I., Edelstein, I., & Stratchounski, L. (2003). Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Russian hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *47*(12), 3724-3732.

Elhousni A. Evolution sur six ans (2006-2011) de la resistance aux antibiotiques *d'Acinetobacter baumannii* en reanimation de l'hôpital militaire d'instruction mohammed V de Rabat.Thèse de doctorat. Université Mohamed V Rabat. Maroc, 2011 ; 74p.

Essoh, C. Y. (2013). *Étude épidémiologique de souches de Pseudomonas aeruginosa responsables d'infections et de leurs bactériophages pour une approche thérapeutique* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI ; Université de Cocody (Abidjan, Côte d'Ivoire)).

Evans, D. J., Pier, G. B., Coyne Jr, M. J., & Goldberg, J. B. (1994). The rfb locus from *Pseudomonas aeruginosa* strain PA103 promotes the expression of O antigen by both LPS-rough and LPS-smooth isolates from cystic fibrosis patients. *Molecular microbiology*, *13*(3), 427-434.

Filloux, A., & Vallet, I. (2003). Biofilm: Mise en place et organisation d'une communauté bactérienne [Biofilm: positioning and organization of bacterial communities]. *Medical Science*, *19*, 77-83.

Filopon, D. (2005). *Mécanismes de régulation impliques dans la pathogénicité de Pseudomonas aeruginosa : système de sécrétion de type III, épigenèse et quorum sensing* (Doctoral dissertation, Université Joseph Fourier (Grenoble ; 1971-2015)).

Freney, J., Reaud, F., Leclerq, R., & Riegel, P. (2007). Précis de bactériologie Clinique, 2eme éd.

Fuentefria, D. B., Ferreira, A. E., & Corção, G. (2011). Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: are they genetically related? *Journal of environmental management*, *92*(1), 250-255.

Gessard, C. (1984). On the blue and green coloration that appears on bandages. *Reviews of infectious Diseases*, *6*(Supplement_3), S775-S776.

Giske, C. G., Libisch, B., Colinon, C., Scoulica, E., Pagani, L., Füzi, M., ... & Rossolini, G. M. (2006). Establishing clonal relationships between VIM-1-like metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains from four European countries by multilocus sequence typing. Journal of clinical microbiology, 44(12), 4309-4315.

Gougeon, A. (2017). Bactériémies à *pseudomonas aeruginosa* : analyse de 181 épisodes bactériémiques documentés dans deux établissements hospitaliers du Nord de la France (Doctoral dissertation).

Gualerzi, C. O., Brandi, L., Fabbretti, A., & Pon, C. L. (Eds.). (2013). *Antibiotics: targets, mechanisms and resistance*. John Wiley & Sons.

Guery, B., Kipnis, E., Béraud, G., & Faure, K. *PNEUMONIE à PSEUDOMONAS AERUGINOSA* : ASPECTS THéRAPEUTIQUES.

HABBI, A., BOUACHA, H., & DJERA, K. (2020). Epidémiologie et résistance aux antibiotiques du *Pseudomonas aeruginosasur cinqans* (2015-2019) au CHU NEDIR Mohamed de Tizi ouzou.

Hafiane, A., & Ravaoarinoro, M. (2008). Différentes méthodes de typage des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées des patients atteints de mucoviscidose. Médecine et maladies infectieuses, 38(5), 238-247.

Halabowski, D., Reichard, M., Pyrzanowski, K., Zięba, G., Grabowska, J., Smith, C., & Przybylski, M. (2024). The depressed river mussel Pseudanodonta complanata as an occasional host for the European bitterling Rhodeus amarus. *Knowledge & Management of Aquatic Ecosystems*, (425), 3.

Hassna MK. Epidémiologie de l'infection à Acinetobacter baumannii au CHU de Marrakech.Thèse de doctorat.Université de Cadi Ayyad. Marrakech, Maroc ,2016.107p.

Hidri, N. (2012). Identification d'Acinetobacter spp. Au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2012*(441), 37-42.

Higuera-Llantén S, F Vásquez-Ponce, M Núñez-Gallego, M Palov, S Marshall et J Olivares-Pacheco (2018) Caractérisation phénotypique et génotypique d'une nouvelle souche hyperproductrice

d'alginate résistante aux multiantibiotiques *Pseudomonas* mandelii isolé en Antarctique. Polar Biol.41: 469-480.

Hoang, S., Georget, A., Asselineau, J., Venier, A. G., Leroyer, C., Rogues, A. M., & Thiébaut, R. (2018). Risk factors for colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalized in intensive care units in France. *PloS one*, *13*(3), e0193300. http://www_dsv.cea.fr/dsv//la-dsv/toute-l-actualiteLen-direct_des-labos/une-nouvellecible-pour-les-antibiotiques.

Jacoby, G. A. (2005). Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical infectious diseases*, *41*(Supplement_2), S120-S126.

Jeannot K, Elsen S, Kohler T, Attree I, van Delden C, Plesiat P. (2008). Resistance and Virulence of Pseudomonas aeruginosa Clinical Strains Overproducing the MexCD-OprJ Efflux Pump. Antimicrob Agents Chemother. 52(7), 2455–62.

Jensen PO, *et al.* Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by Pseudomonas aeruginosa. Microbiology, 2007. 153(5): 1329-1338.

Kaufmann, B. B., & Hung, D. T. (2010). The fast track to multidrug resistance. *Molecular cell*, *37*(3), 297-298.

Khalfoune, A. (2014). Étude de la résistance aux antibiotiques de certaines bactéries d'importance clinique : Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa,* et Staphylococcus aureus.

Khalifa, A. B. H., Moissenet, D., Thien, H. V., & Khedher, M. (2011, August). Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. In *Annales de biologie clinique* (Vol. 69, No. 4, pp. 393-403).

Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, *8*(6), 423-435.

Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., Hayete, B., Lawrence, C. A., & Collins, J. J. (2007). A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*, *130*(5), 797-810.

Kominos, S. D., Copeland, C. E., & Grosiak, B. (1972). Mode of transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn unit and an intensive care unit in a general hospital. *Applied microbiology*, *23*(2), 309-312.

Kurokawa, H., Shibata, N., Shibayama, K., ... & Arakawa, Y. (2003). Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *The lancet*, *362*(9399), 1888-1893.

Lari, A. R., & Alaghehbandan, R. (2000). Nosocomial infections in an Iranian burn care center. *Burns*, *26*(8), 737-740.

Lazdunski, A. (1998). Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* et leur regulation. *Médecine et maladies infectieuses*, *28*(FEV), 109-118.

Lee, J. K., Lee, Y. S., Park, Y. K., & Kim, B. S. (2005). Alterations in the GyrA and GyrB subunits of topoisomerase II and the ParC and ParE subunits of topoisomerase IV in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of antimicrobial agents*, *25*(4), 290-295.

Li, X. Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*, *28*(2), 337-418.

Li, Y., Mima, T., Komori, Y., Morita, Y., Kuroda, T., Mizushima, T., & Tsuchiya, T. (2003). A new member of the tripartite multidrug efflux pumps, MexVW–OprM, in Pseudomonas aeruginosa. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *52*(4), 572-575.

Libisch, B., Poirel, L., Lepsanovic, Z., Mirovic, V., Balogh, B., Pászti, J., ... & Nordmann, P. (2008). Identification of PER-1 extended-spectrum β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates of the international clonal complex CC11 from Hungary and Serbia. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *54*(3), 330-338.

Lister, P. D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical microbiology reviews*, *22*(4), 582-610.

Livermore, D. M. (1995). Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*, *8*(4), 557-584.

Llanes, C., Köhler, T., Patry, I., Dehecq, B., van Delden, C., & Plésiat, P. (2011). Role of the MexEF-OprN efflux system in low-level resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *55*(12), 5676-5684.

Lobel, B., Soussy, C. J., & Soussy, C. J. (2007). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Les infections urinaires*, 21-46.

Lobel, B., Soussy, C. J., Elkharrat, D., Arrouy, L., Benhamou, F., Dray, A., ... & Corre, A. L. (2007). Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. *Les infections urinaires*, 1-20. ELMESKINI, K. (2011). Etude épidémiologique des infections à Pseudomonas aeruginosa.

Lozniewski, A., & Rabaud, C. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux-Infections associées aux soins, CCLIN, Sud-Est, Nancy*, *4*.

Lyczak, J. B., Cannon, C. L., & Pier, G. B. (2000). Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes and infection*, *2*(9), 1051-1060.

Lyczak, J. B., Cannon, C. L., & Pier, G. B. (2002). Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews*, *15*(2), 194-222.

Macfarlane, E. L., Kwasnicka, A., & Hancock, R. E. (2000). Role of *Pseudomonas aeruginosa* PhoP-PhoQ in resistance to antimicrobial cationic peptides and aminoglycosides. *Microbiology*, *146*(10), 2543-2554.

Magalhães, B., Valot, B., Abdelbary, M. M., Prod'Hom, G., Greub, G., Senn, L., & Blanc, D. S. (2020). Combining standard molecular typing and whole genome sequencing to investigate *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology in intensive care units. *Frontiers in public health*, *8*, 3.

Mahajan-Miklos, S., Rahme, L. G., & Ausubel, F. M. (2000). Elucidating the molecular mechanisms of bacterial virulence using non-mammalian hosts. *Molecular microbiology*, *37*(5), 981-988.

Mansour, W., Bouallegue, O., Jeday, S., Naija, W., & Boujaafar, N. (2007, November). Clinical and epidemiological characterization of infections due to imipenem resistant Acinetobacter baumannii at the university hospital Sahloul, Tunisia. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 65, No. 6, pp. 593-599).

Mehdi Ch., et al. (2014). Epidemiology and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a maroccan pediatric hospital: therapeutic guidelines. (11), p283-290**.**

Meradji S. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* : facteurs de virulence et évaluation de la résistance aux bêta-lactamines et aux quinolones. Thèse de doctorat en microbiologie. Université de badji mokhtar:annaba. P35.

Mérens A., Jaut P.,Bragues L.,J.,Cavallo J.D.(2013).Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. EMC-Maladies infectieuses ,12 :1166-8598.

Mesaros, N., Nordmann, P., Plésiat, P., Roussel-Delvallez, M., Van Eldere, J., Glupczynski, Y., ... & Van Bambeke, F. (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clinical microbiology and infection*, *13*(6), 560-578.

Mifsud, A. J., Watine, J., Picard, B., Charet, J. C., Solignac-Bourrel, C., & Pitt, T. L. (1997). Epidemiologically related and unrelated strains of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O12 cannot be distinguished by phenotypic and genotypic typing. *Journal of Hospital Infection*, *36*(2), 105-116.

Miller, G. H., Sabatelli, F. J., Hare, R. S., Glupczynski, Y., Mackey, P., Shlaes, D., ... & Aminoglycoside Resistance Study Groups. (1997). The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms—changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clinical infectious diseases*, *24*(Supplement_1), S46-S62.

Montalegre, R. (2016). *Evaluation du risque d'émergence de résistances de Pseudomonas aeruginosa à différents antibiotiques antipyocyaniques en réanimation* (Doctoral dissertation, Université Toulouse lll-Paul Sabatier).

Morand A., Morand J.-J. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* en dermatologie. Annales de dermatologie et de vénéréologie ;114 (11) :666-675.

Muller, C., Plésiat, P., & Jeannot, K. (2011). A two-component regulatory system interconnects resistance to polymyxins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and β-lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *55*(3), 1211-1221.

Naji, T. (2019). INFECTIONS A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN DERMATOLOGIE

Nakajima, A., Sugimoto, Y., Yoneyama, H., & Nakae, T. (2002). High-level fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* due to interplay of the MexAB-OprM efflux pump and the DNA gyrase mutation. *Microbiology and immunology*, *46*(6), 391-395.

Nicolle, L. E. (2005). Complicated urinary tract infection in adults. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, *16*, 349-360.

Nilius, A. M., & Ma, Z. (2002). Ketolides: the future of the macrolides? *Current opinion in pharmacology*, *2*(5), 493-500.

Nordmann, P. (2003). Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. **Nordmann, P., & Guibert, M. (1998)**. Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *42*(2), 128-131.

Obritsch, M. D., Fish, D. N., MacLaren, R., & Jung, R. (2004). National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *48*(12), 4606-4610.

Olson, B., Weinstein, R. A., Nathan, C., Chamberlin, W., & Kabins, S. A. (1984). Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. *Journal of Infectious Diseases*, *150*(6), 808-816.

Orsi, G. B., Mansi, A., Tomao, P., Chiarini, F., & Visca, P. (1994). Lack of association between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital wards. *journal of Hospital Infection*, *27*(1), 49-60.

Pachori, P., Gothalwal, R., & Gandhi, P. (2019). Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*, *6*(2), 109-119.

Palleroni, N (2015) *Pseudomonas*. In: Whitman WB (rédacteur) Bergey Manual of Systematics of Archaea and Bacteria. John Wiley & Sons, Inc., en association avec Bergey's Manual Trust.

Palleroni, N. J., & Doudoroff, M. (1972). Some properties and taxonomic sub-divisions of the genus *Pseudomonas*. *Annual Review of Phytopathology*, *10*(1), 73-100.

Paris: Editions Eska; 2007.

Patrick, Jean-Louis G., Michel S. (1989). Bactériologie : les bactéries des infections humaines. France : Médecine –sciences Flammarion. - (collection de la biologie à la clinique). P230.

Perrin (2015) ; Structure et croissance bactérienne Relations hôtes - bactéries. Slide player. http://slideplayer.fr/slide/3194550/.

Philippon, A., Thabaut, A., & Nevot, P. (1985). *Pseudomonas aeruginosa* et bêta-lactamines. In *L'antibiogramme* (pp. 103-110). MPC-Vidéom Villanova, PA.

Pier, G. B. (2002). CFTR mutations and host susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Current opinion in microbiology*, *5*(1), 81-86.

Pier, G. B., Grout, M., Zaidi, T. S., Olsen, J. C., Johnson, L. G., Yankaskas, J. R., & Goldberg, J. B. (1996). Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science*, *271*(5245), 64-67.

Pitt, T. L. (1998). *Pseudomonas*, Burkholderia and related genera. *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, *3*, 1109-1138.

Ploy, M. C., Poyart, C., Cattoir, V., Denis, F., & Martin, C. (2016). *Bactériologie médicale : techniques usuelles*. Elsevier Health Sciences.

Poirel, L., Girlich, D., Naas, T., & Nordmann, P. (2001). OXA-28, an extended-spectrum variant of OXA-10 β-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and its plasmid-and integron-located gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *45*(2), 447-453.

Poole, K. (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and infection*, *10*(1), 12-26.

Rahme, L. G., Ausubel, F. M., Cao, H., Drenkard, E., Goumnerov, B. C., Lau, G. W., ... & Tompkins, R. G. (2000). Plants and animals share functionally common bacterial virulence factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(16), 8815-8821.

Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates*, *13*(6), 151-171.

Reimer, Å. (2000). Concentrations of the *Pseudomonas aeruginosa* toxin pyocyanin in human ear secretions. *Acta Oto-laryngologica*, *120*(543), 86-88.

Reinert, R. R. (2004). Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *53*(6), 918-927.

Ribeiro, Á. C. D. S., Crozatti, M. T. L., Silva, A. A. D., Macedo, R. S., Machado, A. M. D. O., & Silva, A. T. D. A. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* in the ICU: prevalence, resistance profile, and antimicrobial consumption. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *53*, e20180498.

Saffour, H. (2019). L'infection chez le brūlé en réanimation pédiatrique.

Sanschagrin, F., Bejaoui, N., & Levesque, R. C. (1998). Structure of CARB-4 and AER-1 CarbenicillinHydrolyzing β-Lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *42*(8), 1966-1972.

Saouli A. Et Bentakouk M.C. (2008). Le *Pseudomonas* : Expérience du Centre des Brules D'Annaba et Revue de la Littérature. Ann Burns Fire Disasters ;21(4) : 210–218.

SEFRAOUI, I. (2015). *Etude de la résistance aux antibiotiques de Pseudomonas aeruginosa au niveau de différents hôpitaux de l'ouest algérien* (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).

Sevillano, E., Valderrey, C., Canduela, M. J., Umaran, A., Calvo, F., & Gallego, L. (2006). Resistance to antibiotics in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathologie Biologie*, *54*(8-9), 493-497.

Smith, R. S., & Iglewski, B. H. (2003). *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. *Current opinion in microbiology*, *6*(1), 56-60.

Shorr, A. F. (2009). Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Critical care medicine*, *37*(4), 1463-1469.

Simões LCM and Vieira MJ. Biofilm interactions between distinct bacterial genera isolated from drinking water. Applied and Environmental Microbiology, 2007. 73(19) : 6192-6200.

Soukaina, S. (2013). Effet du repiquage de *Pseudomonas aeruginosa* sur les caractères morphologiques ; biochimiques et sensibilité aux antibiotiques.

Strateva, T., & Yordanov, D. (2009). *Pseudomonas aeruginosa*–a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of medical microbiology*, *58*(9), 1133-1148.

Strateva, T., Ouzounova-Raykova, V., Markova, B., Todorova, A., Marteva-Proevska, Y., & Mitov, I. (2007). Problematic clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms. *Journal of medical microbiology*, *56*(7), 956-963.

Thabet, L., Zoghlami, A., Kanzari, L., Boukadida, J., Messadi, A. A., & Ghanem, A. (2012). Epidemiological profile and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in burn and Traumatology center in Tunisia over a three-year period. *La Tunisie medicale*, *90*(11), 803-806.

Thierry (1997). Les infections microbiennes : Agents infectieux. France : Nathan. P26.

Torres, C., Moreno, M. Á., & Zarazaga, M. (2010). Prudent use of antimicrobial agents: Not just for humans. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinic*a, *28*(10), 669-671.

Touati, M., Diene, S. M., Dekhil, M., Djahoudi, A., Racherache, A., & Rolain, J. M. (2013). Dissemination of a class I integron carrying VIM-2 carbapenemase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital intensive care unit in Annaba, Algeria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *57*(5), 2426-2427.

Traoré, A. (2019). *Sensibilite aux antibiotiques des souches de pseudomonas aeruginosa isolees de 2004 à 2009 au CHU du Point G* (Doctoral dissertation, USTTB).

Tredget, E. E., Shankowsky, H. A., Joffe, A. M., Inkson, T. I., Volpel, K., Paranchych, W., ... & Burke, J. F. (1992). Epidemiology of infections with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the role of hydrotherapy. *Clinical Infectious Diseases*, *15*(6), 941-949.

Van Eldere, J. (2003). Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *51*(2), 347-352.

Venier, A. G. (2011). *Pseudomonas aeruginosa en réanimation : épidémiologie et facteurs de risque d'acquisition* (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).

Veyssiere, A. (2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. *Université de Bordeaux–Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie*.

Villar, M., Cano, M. E., Gato, E., Garnacho-Montero, J., Cisneros, J. M., de Alegría, C. R., ... & Rodríguez-Baño, J. (2014). Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine*, *93*(5), 202-210.

Villavicencio R. T. (1998). The history of blue pus. J. Am. Coll. Surg. 187: 212– 216.Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P, Collectif. Précis de bactériologie clinique. 2e édition.

Wang, D. D., Sun, T. Y., & Hu, Y. J. (2007). Contributions of efflux pumps to high level resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin. *Chinese medical journal*, *120*(1), 68-70.

Weldhagen, G. F., Poirel, L., & Nordmann, P. (2003). Ambler class A extended-spectrum β-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *47*(8), 2385-2392.
Wilson, R., Sykes, D. A., Watson, D., Rutman, A., Taylor, G. W., & Cole, P. (1988). Measurement of *Pseudomonas aeruginosa* phenazine pigments in sputum and assessment of their contribution to sputum sol toxicity for respiratory epithelium. *Infection and immunity*, *56*(9), 2515-2517.

Wisplinghoff H, *et al*. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clinical Infectious Diseases, 2004. 39(3): 309-317.

Wu, H., Song, Z., Hentzer, M., Andersen, J. B., Molin, S., Givskov, M., & Høiby, N. (2004). Synthetic furanones inhibit quorum-sensing and enhance bacterial clearance in *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *53*(6), 1054-1061.

YAHIA, R. D. (2001). Résistance bactérienne aux antibiotiques.

Yeterian, E. C. (2010). *Bases moléculaires de la maturation et de la sécrétion de la pyoverdine chez Pseudomonas aeruginosa* (Doctoral dissertation, Strasbourg). Yokoyama, K., Doi, Y., Yamane, K.,

Zaidan, B. A. I. I. A. (2022). Effect of Biosynthesized ZnS Nanoparticles against Multi-Drug Resistance *Staphylococcus Aureus* Isolated from Infected Wound. *Iraqi journal of biotechnology*, *21*(2).

Zeba, B. O. U. K. A. R. É. (2005). Overview of ß-lactamase incidence on bacterial drug resistance. *African journal of biotechnology*, *4*(13).

Zerouali K. Epidémiologie d'Acinetobacter baumannii au CHU de Casablanca.Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.2016 ; 91p.

ANNEXES

Annexe 01

Répartition des patients selon le sexe.

Tableau 7. Répartition des patients selon le sexe.

Années	Population	Homme	Femme	Total
2014	306	8	8	16
2015	341	5	14	19
2016	200	6	8	14
2017	259	10	7	17
2018	403	10	14	24
2019	480	13	14	27
2020	273	6	5	11
2021	375	9	8	17
2022	377	11	7	18
2023	621	11	18	29
Total	3635	89	103	192

Annexe 02

Répartition des patients selon l'âge

Tableau 8. Répartition des patients selon l'âge.

	Enfant	Adulte	Total
2014	4	12	16
2015	4	15	19
2016	7	7	14
2017	4	13	17
2018	8	16	24
2019	10	17	27
2020	2	9	11
2021	4	13	17
2022	6	12	18
2023	8	21	29
Total	57	135	192

Annexe 03

Répartition des patients selon la nature de prélèvement

Tableau 9. Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

Année	Pus	C de sonde	ECB de volve	Autre	Total
2014	15	0	0	1	16
2015	12	2	1	4	19
2016	12	1	1	0	14
2017	14	0	1	2	17
2018	16	1	2	5	24
2019	22	2	0	3	27
2020	10	0	0	1	11
2021	14	1	1	1	17
2022	9	2	2	5	18
2023	18	0	6	4	28
Total	142	9	14	26	192

Annexe 04

Répartition des patients selon le service

Tableau 10. Répartition des patients selon le service.

	pédiatrie	NN	ORL	URG	CCI	GYN	Autre	Total
2014	1	0	5	1	2	1	6	16
2015	0	2	0	1	2	1	13	19
2016	2	0	0	0	2	0	10	14
2017	0	2	2	0	2	1	10	17
2018	1	1	1	4	2	1	14	24
/2019	1	0	1	2	9	1	13	27
2020	0	0	0	0	2	3	6	11
2021	1	0	2	0	2	2	10	17
2022	1	1	1	2	3	1	9	18
2023	0	0	2	0	6	2	19	29
Total	7	6	14	10	32	13	110	192

Annexe 05

Répartition des patients selon le sexe

Tableau 11. Répartition des patients selon le sexe.

Année	Population	Homme	Femme	Total
2021	1314	11	3	14
2022	1512	9	4	13
2023	1562	13	1	14
Total	4388	33	8	41

Annexe 06

Répartition des patients selon l'âge

Tableau 12. Répartition des patients selon l'âge**.**

	Enfant	Adulte	Total
2021	14	0	14
2022	11	2	13
2023	10	4	14
Total	35	6	41

Annexe 07

Répartition des patients selon la nature de prélèvement

Tableau 13. Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

	Trouble	Jaune citrin	Xantho	Autre	Total
2021	3	7	2	2	14
2022	3	0	8	2	13
2023	2	0	7	5	14
Total	8	7	17	9	41

Annexe 08

Répartition des patients selon le service

Tableau 14. Répartition des patients selon le service.

	CCI	urgence	NN	Total
2021	14	0	0	14
2022	10	1	2	13
2023	9	3	2	14
Total	33	4	4	41

Annexe 09

Répartition des patients selon le sexe

Tableau 15. Répartition des patients selon le sexe**.**

Année	Population	Homme	Femme	Total
2016	202	1	1	2
2017	861	3	0	3
2018	512	3	3	6
2019	688	4	1	5
2020	694	2	4	6
2021	726	3	5	8
2022	569	8	4	12
2023	920	5	7	12
Total	5172	29	25	54

Annexe 10

Répartition des patients selon l'âge

Tableau 16. Répartition des patients selon l'âge.

	Adulte	Enfant	Total
2016	1	1	2
2017	2	1	3
2018	4	2	6
2019	5	0	5
2020	2	4	6
2021	6	2	8
2022	12	0	12
2023	11	1	12
Total	43	11	54

Annexe 11

Répartition des patients selon la nature de prélèvement

Tableau 17. Répartition des patients selon la nature de prélèvement.

	Urine	Pourcentage
2016	2	3,70%
2017	3	5,55%
2018	6	11,11%
2019	5	9,25%
2020	6	11,11%
2021	8	14,81%
2022	12	22,22%
2023	12	22,22%
Total	54	100%

Annexe 12

Répartition des patients selon le service

Tableau 18. Répartition des patients selon le service.

	médecine homme	oncologie	médicine femme	pédiatrie	urgence	Ophtal	ORL	laboratoire	Total
2016	1	0	0	1	0	0	0	0	2
2017	1	1	0	1	0	0	0	0	3
2018	1	1	1	2	0	0	0	0	5
2019	2	1	1	0	1	0	0	0	5
2020	1	0	1	4	0	0	0	0	6
2021	1	1	2	2	2	0	0	0	8
2022	3	0	1	0	2	3	1	4	14
2023	2	0	2	1	1	1	3	1	11
Total	12	4	8	11	6	4	4	5	54

Annexe 13

Répartition selon l'antibiotique

Tableau 19. Répartition selon l'antibiotique.

	CIP	PIP	NET	FOS	AK	LEV	GN	TIC	Total
2014	6	9	2	1	2	2	0	0	22
2015	0	1	0	6	7	0	3	1	18
2016	2	1	0	3	1	4	7	6	24
2017	8	11	2	10	10	6	10	7	64
2018	5	8	0	7	1	2	5	1	29
2019	2	8	0	3	8	2	6	0	29
2020	3	6	5	3	9	0	6	0	32
2021	5	3	6	6	6	0	5	2	33
2022	6	2	6	9	6	4	2	2	37
2023	6	4	3	2	3	2	2	4	26
Total	43	53	24	50	53	22	46	23	314