

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
De Tizi Ouzou  
Faculté de Médecine  
Département de Pharmacie  
N ° d'ordre :



جامعة مولود معمري  
كلية الطب، قسم الصيدلة  
تيزي وزو

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE**

En vue de l'obtention du diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

Présenté et soutenu publiquement

Le 30/09/2020

Sous le thème



**Epidémiologie et résistance aux antibiotiques du  
Pseudomonas aeruginosa sur cinq ans (2015- 2019)  
au CHU NEDIR Mohamed de Tizi ousou**

**Réalisé par :**

**HABBI Ahlam**

**BOUACHA Halima**

**DJERA Kamilia**

**Encadré par :**

**Dr BOUBRIT Fella**

**Membres de jury :**

**Dr DAHMANI Dalila, MAHU, Faculté de médecine, UMMTO, Président de jury**

**Dr CHERIFI, AHU, Faculté de médecine, UMMTO, Examinatrice**

**Dr BOUBRIT Fella, MAHU, Faculté de médecine, UMMTO, Promotrice**

**PROMOTION : 2019/2020**



## REMERCIEMENTS

### AU DIEU

Tout puissant qui n'a jamais cessé de nous guider et nous a permis de réaliser tout ce parcours. A lui soit la gloire pour les siècles des siècles car nos mots ne pourront s'exprimer ce qu'il a accompli dans nos vies.

### A notre chère promotrice Dr BOUBIT Fella

Nous tenons à remercier notre promotrice **Docteur BOUBRIT Fella**, le chef du service du laboratoire de microbiologie du CHU Nedir Mohamed, pour son soutien, sa disponibilité, ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

**Aux membres de notre jury**, merci pour l'effort que vous avez déployé.

Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction et la réalisation de ce travail ainsi que tous les enseignants du département de Pharmacie.



## DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail aux êtres les plus chers à mon cœur :*

*A mes chers parents : BOUACHA Boumediene, AZZI Hadda*

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*Merci infiniment mes parents.*

*A ma chère sœur : BOUACHA Amina*

*Qui a été toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*A mes chers frères : BOUACHA Saleh, BOUACHA Zakaria*

*Pour leur appui et leur encouragement permanent.*

*A mon cher fiancé : B. Issam et à toute la famille BOURTALA*

*Pour son amour, son encouragement et son soutien moral.*

*A mon trinôme*

*Pour leur sérieux et leur assiduité dans la réalisation de ce travail.*

*A toute personne qui, de près ou de loin, a contribué à la réalisation de notre travail.*

*Je vous aime tous.*

**Halima**

## DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes chers parents : HABBI Abderrahmane, SAAD Malika*

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

*A mes frères : HABBI Mohamed, HABBI Sidali et à ma chère belle-sœur Imane*

*Source de joie, de bonheur et d'encouragement.*

*A Mon très cher petit Bouhbiba*

*A Ma grande mère Elward à ma tante Fatima*

*A mon trinôme : Halima et kamilia.*

*Source de sérieux et d'assiduité*

*A mes amis*

*Source d'espoir et de motivation*

*A mes amis de la promotion*

*A notre promotrice Dr BOUBRIT Fella*

**MERCI BEAUCOUP**

*Ahlam*

## DEDICACES

*Je dédie ce mémoire :*

*A mes chers parents DJERA Ali et BELKACEMI Louiza que nulle  
dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur  
patience illimitée, leur encouragement contenu, leur aide, en  
témoignage de mon profond amour et respect pour leur grand  
sacrifice.*

*A ma chère sœur Houda et mes frères khier addine, Nour addine et  
Hamouche pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de  
ma formation, et je vous souhaite beaucoup de bonheur*

*A la personne qui était toujours là pour me soutenir et  
m'encourager et assurer de me rendre heureuse, à l'homme de ma  
vie Karim et tout la famille BELKACEMI.*

*Kamília*

## LISTE DES ABREVIATIONS

### A

**AAC** : Aminoacétyltransférase

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AHL** : N-acyl-homosérine lactones

**AMPC** : Adénosine monophosphate cyclique

**ANT** : Nucléotidyltransférase

**APH** : Phosphotransférase

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : ARN messenger

**ARNr** : ARN ribosomal

**ATB** : Antibiotique

### B

**BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive

**BLSE** : Béta-lactamase à spectre élargi

### C

**CG1, CG2, CG3** : Céphalosporines de première, de deuxième et de troisième génération

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

## **E**

**ECBU** : Examen cyto bactériologique des urines

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracyclique

**GN** : Gélose nutritive

**GYR** : Gyrase

## **I**

**I** : Intermédiaire

## **L**

**La** : Large

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**LPS** : Lipopolysaccharides

## **M**

**M** : Muqueuse

**MDR** : Multiple drug resistance

**µm** : Micromètre

**MEVAG** : Milieu d'étude de voie d'attaque des glucides

**Mex** : Multiple efflux

## **O**

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**Opr** : Outer membrane proteine

## **P**

**P a** : Pseudomonas aerugionsa

**P.aeruginosa** : Pseudomonas aerugionsa

**PAVM** : Pneumonie acquise sous ventilation mécanique

**PLP** : Les protéines de liaison à la pénicilline

**PQS** : Pseudomonas quinolone signal

## **Q**

**QRDR** : Quinolone Resistance Determining Regions

## **R**

**R** : Résistant

## **S**

**S** : Sensible

**Sm** : Small

**SS** : Salmonella-shigella

**SST3** : Le système de sécrétion de type III

## **LISTE DES ABREVIATION DES ANTIBIOTIQUES**

### **Béta-lactamines**

**PEN** : Penicilline

**OXA** : Oxacilline

**CLOX** : Cloxacilline

**AMP** : Ampicilline

**AMX** : Amoxicilline

**AMC** : Amoxicilline+acide clavulanique

**TIC** : Ticarcilline

**TCC** : Ticarcilline+acide clavulanique

**PIP** : Piperacilline

**LEX** : Céphalexine

**CZO** : Céphazoline

**CPO** : Cefpirome

**FOX** : Céfoxitine

**CTX** : Céfotaxime

**CRO** : Céftriaxone

**CAZ** : Céfotazidime

**ATM** : Aztreonam

**IPM** : Imipenem

**CXM** : Céfuroxime

**TAZ** : Tazobactam

**AC** : Acide clavulanique

**IM+ED** : Imipenème + EDTA

### **Quinolones**

**NAL** : Acide nalidixique

**OFX** : Ofloxacin

**CIP** : Ciprofloxacine

### **Aminosides**

**GEN** : Gentamycine

**STR** : Streptomycine

**KAN** : Kanamycine

**AMK** : Amikacine

**TOB** : Tobramycine

**NET** : Nétilmycine

**NEO** : Néomycine

### **Macrolides**

**ERY** : Erythromycine

**AZM** : Azithromycine

**CLI** : Clindamycine

**SPI** : Spiramycine

## **Cyclines**

**TCY** : Tétracycline

**DOX** : Doxycycline

## **Phénicolés**

**CHL** : Chloramphénicol

## **Polypeptides**

**COL** : Colistine

## **Glycopeptides**

**VAN** : Vancomycine

**TEC** : Teicoplanine

## **Autres**

**FUS** : Acide fusidique

**RIF** : Rifamycine

**FOS** : Fosfomycine

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Fréquence d'isolement du P aeruginosa durant la période d'étude .....	37
Tableau 2: Evolution du nombre de souches de Pseudomonas aeruginosa isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019).....	38
Tableau 3: Place d'isolement du P aeruginosa au laboratoire de microbiologie durant les cinq ans.....	39
Tableau 4: Fréquence d'isolement du Pseudomonas aeruginosa selon le type de prélèvement .....	40
Tableau 5: Distribution d'isolats du P a selon les services .....	41
Tableau 6: Distribution de P aeruginosa selon le sexe.....	43
Tableau 7: Résistance (R+I) de P a à la ticarcillin .....	44
Tableau 8: Résistance(R+I) de P a à la ticarcilline + ac clavulanique .....	45
Tableau 9: Résistance(R+I) de P a à la pipéracilline .....	46
Tableau 10: Résistance(R+I) de P a à la céftazidime.....	47
Tableau 11: Résistance(R+I) de P a à l'aztreonam .....	48
Tableau 12: Résistance(R+I) de P a à l'imipineme .....	49
Tableau 13: Résistance(R+I) de P a à l'amikacine .....	50
Tableau 14: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la gentamycine.....	51
Tableau 15: Résistance(R+I) de P a à la tobramycine .....	52
Tableau 16: Résistance(R+I) de P a à la nétilmycine.....	53
Tableau 17: Résistance(R+I) de P a à la ciprofloxacine .....	54
Tableau 18: Résistance(R+I) de P a à la lévofloxacine.....	55
Tableau 19: Résistance(R+I) de P a à la fosfomycine .....	56
Tableau 20: Résistance(R+I) de P a à la colistine.....	57
Tableau 21: Evolution de la résistance aux Bétalactamines .....	58
Tableau 22: Evolution de la résistance aux aminosides.....	59
Tableau 23: Evolution de la résistance aux fluoroquinolones.....	60
Tableau 24: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la colistine .....	61
Tableau 25: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la fosfomycine.....	62
Tableau 26: Evolution de la résistance(R+I) pour les BLSE durant les 5 ans d'étude. ....	64

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: CARLE GESSARD (1850-1925) .....	02
Figure 2: Pigments pouvant être produits par <i>P. aeruginosa</i> .....	05
Figure 3: Génome circulaire de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (STOVER, 2000) .....	06
Figure 4: Facteurs de virulence de <i>P. aeruginosa</i> .....	08
Figure 5: Schéma de structure de base du lipopolysaccharide du <i>P. aeruginosa</i> .....	09
Figure 6: Représentation schématisée des principales étapes de formation d'un biofilm par <i>P.aeruginosa</i> à partir de cellules planctoniques mobiles .....	12
Figure 7: Galerie d'identification API20NE, BioMérieux® d'un <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	18
Figure 8: Description de l'image de synergie (1) Synergie en bouchon de champagne, (2) Synergie en entonnoir.....	20
Figure 9: mode d'action des antibiotiques .....	24
Figure 10: Mécanismes de résistance aux antibiotiques .....	29
Figure 11: Résistance aux B-Lactamine.....	33
Figure 12: Fréquence d'isolement du <i>P aeruginosa</i> durant la période d'étude .....	37
Figure13: Evolution du nombre de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019).....	38
Figure 14: Place d'isolement du <i>P aeruginosa</i> au laboratoire de microbiologie durant les cinq ans.....	39
Figure 15: Fréquence d'isolement du <i>P aeruginosa</i> selon le type de prélèvement .....	40
Figure 16: Distribution d'isolats du <i>P a</i> selon les services.....	42
Figure 17: Distribution de <i>P aeruginosa</i> selon le sexe .....	43
Figure 18: Pourcentage de la résistance (R+I) de <i>P a</i> à la ticarcilline.....	44
Figure 19: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à la ticarcilline+ac clavulanique .....	45
Figure 20: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à la pipéracilline.....	46
Figure 21: Pourcentage de la résistance(R+I)de <i>P a</i> à la Céftazidime .....	47
Figure 22: Pourcentage(R+I) de la résistance de <i>P a</i> à l'aztreonam .....	48
Figure 23: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à l'imipeneme .....	49
Figure 24: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à l'amikacine .....	50
Figure 25: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à la gentamycine .....	51
Figure 26: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à la tobramycine.....	52
Figure 27: Pourcentage de la résistance(R+I) de <i>P a</i> à la nétilmycine.....	53

Figure 28: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la ciprofloxacine.....	54
Figure 29: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la lévofloxacine .....	55
Figure 30: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la fosfomycine.....	56
Figure 31: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la fosfomycine.....	57
Figure 32: Evolution de la résistance aux bêtalactamines.....	59
Figure 33: Evolution de la résistance aux aminosides .....	60
Figure 34: Evolution de la résistance aux fluoroquinolones .....	61
Figure 35: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la colistine.....	62
Figure 36: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la fosfomycine .....	63
Figure 37: Evolution de la résistance(R+I) pour les BLSE durant les 5 ans d'étude.....	64

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	I
<b>LISTE DES ABREVIATION DES ANTIBIOTIQUES</b> .....	IV
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	VII
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	VIII
<b>INTRODUCTION</b> .....	01
<b>REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	02
<b>CHAPITRE I : GENERALITES SUR LE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i></b> .....	02
1. Historique.....	02
2. Classification.....	03
3. Caractéristiques bactériologiques.....	03
3.1. Morphologie et structure .....	03
3.2. Caractères cultureux .....	04
3.3. Caractères biochimiques .....	05
3.4. Caractères antigéniques.....	06
3.5. Caractères génomiques.....	06
4. Diagnostic bactériologique des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	07
<b>CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i></b> .....	12
1. Réservoirs et modes de transmission .....	12
2. Les facteurs de risque.....	12
<b>CHAPITRE III : ASPECTS CLINIQUE</b> .....	14
1. Facteurs de virulence.....	14
2. Les infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
<b>CHAPITRE IV : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DU <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i></b> .....	22

1.	Antibiothérapie des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	22
1.1	Généralité sur les antibiotiques .....	22
1.1.1.	Définition des antibiotiques .....	22
1.1.2.	Classification.....	22
1.1.3.	Mode d'action des antibiotiques .....	23
1.2	Traitement des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	24
1.2.1.	Antibiotiques utilisés.....	25
1.2.2.	Stratégie thérapeutique .....	25
2.	Résistance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques .....	26
2.1.	Généralité sur la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	26
2.1.1.	Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	26
2.1.2.	Types de résistance aux antibiotiques .....	27
2.1.3.	Supports génétiques de résistance aux antibiotiques.....	27
2.1.4.	Mécanismes de résistance .....	28
2.2.	Résistance du <i>P aeruginosa</i> aux antibiotiques.....	30
2.2.1.	Résistance naturelle du <i>P aeruginosa</i> .....	30
2.2.2.	Résistance acquise de <i>P aeruginosa</i> .....	31
	<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	36
	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	36
1.	Objectif.....	36
2.	Type et lieu d'étude.....	36
3.	Critères d'inclusion et critères d'exclusion .....	36
4.	Collecte des données .....	36
5.	Traitement des données et analyse statistique.....	36
	<b>RESULTATS</b> .....	37
1.	Epidémiologie des infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au CHU TO.....	37

1.1. Fréquence d'isolement des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au CHU de Tizi-ouzou durant les cinq ans (2015-2019) .....	37
1.2. Evolution du nombre de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019).....	38
1.3. Place du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> par rapport aux germes les plus isolés au CHU du Tizi-ouzou durant la période d'étude (2015-2019) .....	39
1.4. Fréquence d'isolement du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le type de prélèvement.....	40
1.5. Distribution d'isolats du P a selon les services .....	41
1.6. Distribution des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le sexe .....	43
2. Résistance du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques .....	44
2.1. Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques de la famille des B-lactamines.....	44
2.2. Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques de la famille des Aminosides.....	50
2.3. Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques de la famille des Fluoroquinolones.....	54
2.4. Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à la fosfomycine.....	56
2.5. Résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à la colistine .....	57
3. Evolution de la résistance du <i>pseudomonas aeruginosa</i> aux antibiotiques durant la période d'étude.....	57
3.1. Evolution de la résistance aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (en %)......	57
3.2. Evolution de la résistance aux aminosides (en %).....	58
3.3. Evolution de la résistance aux fluoroquinolones (en %) .....	61
3.4. Evolution de la résistance à la colistine .....	60
3.5. Evolution de la résistance à la fosfomycine.....	61
4. Evolution de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productrices de BLSE durant les 5 ans d'étude.....	63

<b>DISCUSSION.....</b>	<b>64</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUME</b>	

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Depuis quelques décennies, la bactérie pyocyanique qui est un germe hospitalier multi-résistant cause de réels problèmes thérapeutiques et représente à lui seul 90% des bactéries de ce genre isolées en clinique humaine. Avec un grand génome donnant une grande flexibilité génétique et un large arsenal de facteurs de virulence, cette bactérie est responsable de diverses infections nosocomiales telles des pneumopathies chez les patients sous respirateur, des infections urinaires chez les malades sondés, des infections cutanées secondaires à des brûlures, et beaucoup d'autres infections en milieu hospitalier.

*Pseudomonas aeruginosa* possède particulièrement une résistance naturelle à plusieurs classes d'antibiotiques. Ce qui rend ce pathogène encore plus préoccupant, c'est l'augmentation de la prévalence des isolats multi-résistants par rapport au nombre limité de molécules anti pseudomonas existantes.

La multirésistance aux antimicrobiens du *Pseudomonas aeruginosa*, constatée en milieu hospitalier ces dernières années, présente des impacts sur les résultats cliniques aboutissant à une morbidité ou mortalité et/ou un coût de prise en charge élevé. Ces caractéristiques du *Pseudomonas aeruginosa* ont rendu la surveillance de ce germe en milieu hospitalier plus qu'importante ; notamment l'étude de son épidémiologie et sa résistance aux antibiotiques afin de limiter les effets socio-économiques.

C'est dans cette optique que s'inscrit notre étude dont le but est de connaître l'épidémiologie locale du *Pseudomonas aeruginosa* et d'étudier sa résistance aux antibiotiques au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou pendant 5 ans de 2015 à 2019, ce qui permettra de prendre les mesures nécessaires pour limiter la propagation de ce germe multi résistant.

# REVUE DE LA LITTERATURE

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR  
LE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

### 1. Historique

*Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique ("pus bleu"), Agent de surinfection des plaies des soldats au cours de la 1ère guerre mondiale découvert par Carle Gessard (1850-1925) en 1882 qui a fait les premières descriptions et les premiers isollements de *Pseudomonas aeruginosa*. Ce pharmacien militaire a longuement étudié la production par cet agent infectieux de pigments caractéristiques, colorant les pansements des plaies des soldats infectés, facilitant l'identification des bactéries en culture et appelés pyocyanine, d'où la terminologie encore employée de bacille pyocyanique. Depuis ces premières descriptions, *P. aeruginosa* a pris une place considérable en pathologie humaine. Un saprophyte de l'environnement hydrique, il occupe maintenant une place majeure dans les établissements de santé, responsable d'une grande partie des infections nosocomiales dont la gravité réside principalement dans l'émergence de souches toto-résistantes, un phénomène nouveau et inquiétant aboutissant rapidement à des impasses thérapeutiques [1].

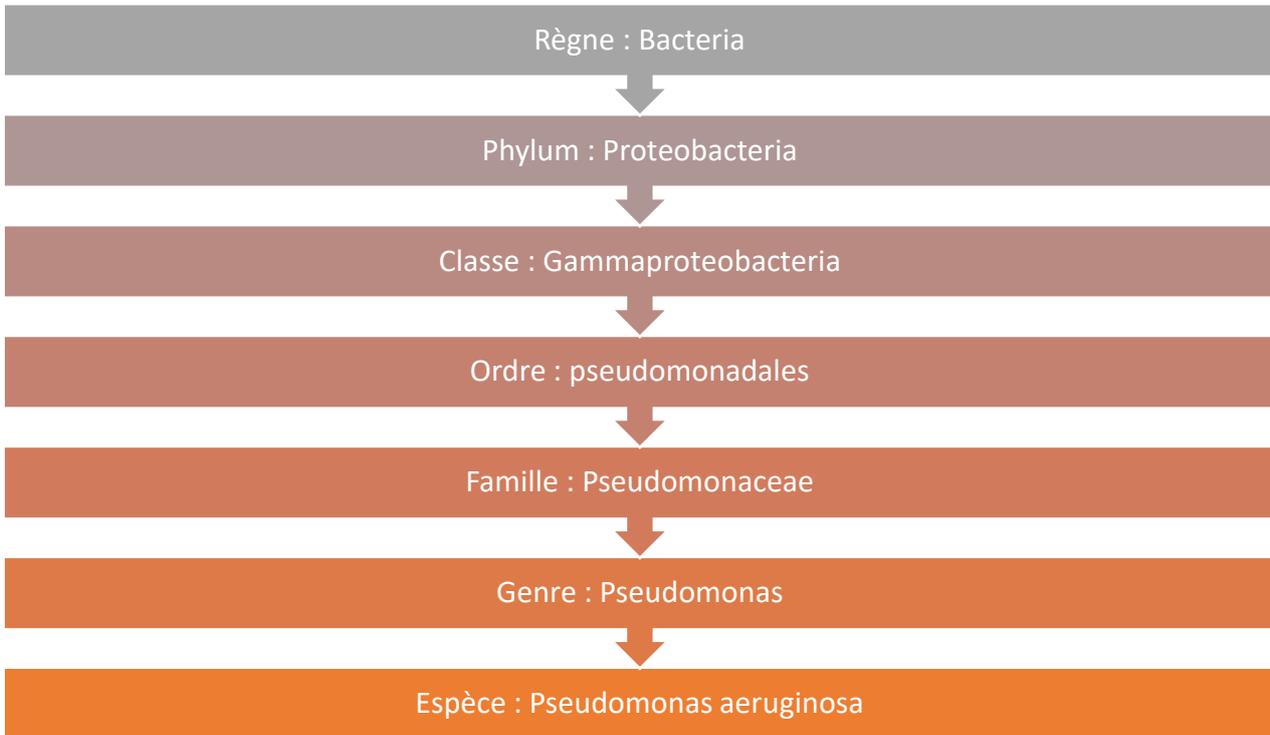


GESSARD PHARMACIEN MAJOR DE 1<sup>re</sup> CLASSE  
A SÉTIF (ALGÉRIE), 1895  
Cf. p. 175

Figure 1 : CARLE GESSARD (1850-1925)

## 2. Classification

*Pseudomonas aeruginosa* appartient à :



*Pseudomonas aeruginosa* regroupe une vingtaine de sérotypes (sérovars) dont les plus connus sont les sérovars O.1 à O.12.

## 3. Caractéristiques bactériologiques

### 3.1. Morphologie et structure

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif mobile par une ciliature polaire, non sporulé. Il mesure entre 1 à 5 $\mu$ m de long sur 0,5 à 1 $\mu$ m de large. Parfois il est entouré d'une pseudo capsule appelée slim qui peut jouer un rôle important dans sa pathogénicité. Sa membrane externe contient des porines dont le nombre et la taille, susceptibles de varier, conditionnent la perméabilité aux antibiotiques [2].

### 3.2.Caractères cultureux

Le bacille pyocyanique est une bactérie aux besoins très limités. Croissant sur des milieux synthétiques simples, elle pousse facilement en 24 heures à 37°C. Elle peut croître entre 5 et 42°C avec un optimum de 30°C. Par contre, elle supporte de moindres variations de pH (6.5 à 7.5) avec un pH optimal de 7.2. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie aérobie stricte mais capable d'utiliser les nitrates en conditions d'anaérobies. Il est caractérisé par une odeur florale (fleur de seringia : orthoaminoacétophénone).

Plusieurs milieux peuvent être utilisés pour la recherche et l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* à partir de produits biologiques :

- Milieu ordinaire ou gélose au sang.
- Gélose sélective (présence de sels biliaires qui inhibent les grams +) : Hektoën, Mac Conkey, Drigalski, SS...
- Gélose au Cétrimide : gélose sélective qui favorise la pigmentation de *P aeruginosa*.
- Méliu King A et King B favorisant la production des pigments du *P aeruginosa* (pyocyanine sur le milieu King A et pyoverdine sur le milieu King B).

Trois types de colonies peuvent être observés simultanément ou de manière isolée sur ces milieux :

- Colonies La (Large) : grandes colonies isolées, bombées à contour irrégulier, à aspect métallique.
- Colonies Sm (Small) : petites, mûtes, bombées à contour régulier.
- Colonies M (Muqueuse) : bombées, opaques, visqueuses => aspect fréquent lors des infections chroniques.

*Pseudomonas aeruginosa* est caractérisée par la production de certains pigments parfois utilisés pour son identification, il s'agit de la **Pyocyanine** (Bleu vert), **Pyoverdine** (jaune vert) et la **pyorubine** (pigment rouge-brun) [34].



Figure 2 : Pigments pouvant être produits par *P. aeruginosa*

### 3.3. Caractères biochimiques

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie chimio-organotrophe avec un métabolisme strictement respiratoire, il possède :

- Une oxydase.
- Une catalase.
- Une nitrate-réductase (réduction des nitrates pouvant aller jusqu'au stade de N gazeux).
- Un métabolisme oxydatif des sucres appréciable sur milieu MEVAG (milieu pour l'étude de la voie d'attaque des glucides).
- Une arginine-dihydrolase.
- Une lécithinase.
- Un pouvoir protéolytique. [34]

### 3.4. Caractères antigéniques

*Pseudomonas aeruginosa* possède deux types d'antigènes :

- **L'antigène somatique O** : thermostable est un lipopolysaccharide (LPS) lié à une protéine. Constituant de la paroi, il joue un rôle important dans le pouvoir pathogène et dans l'immunité ; les anticorps correspondants sont agglutinants.
- **L'antigène flagellaire H** : protéique, permet la détermination de nombreux sérotypes. [35]

### 3.5. Caractères génomiques

*P. aeruginosa* possède l'un des plus grands génomes bactériens connus (6,3 millions de paires de bases.), et contient la plus grande proportion de gènes de régulation et de gènes impliqués dans le catabolisme, le transport ou les systèmes d'efflux des substances organiques. La taille et la complexité de ce génome, la fréquence des mutations, la capacité d'accepter les transferts de matériel génétique via des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons) expliquent le caractère évolutif de cette espèce bactérienne et ses capacités d'adaptation à divers types d'environnements ou d'acquisition de résistance à une grande variété d'antibiotiques [3].

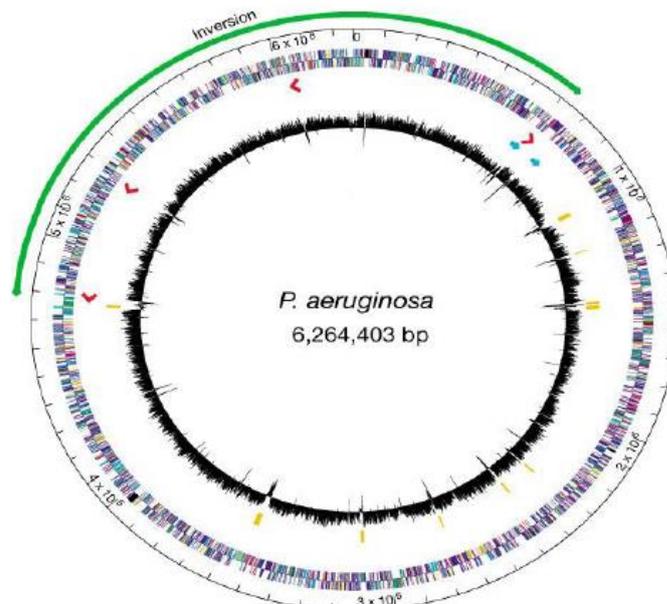


Figure 3 : Génome circulaire de *Pseudomonas aeruginosa* (STOVER, 2000)

#### **4. Diagnostic bactériologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa***

##### **a. Prélèvement**

Les prélèvements effectués pour le diagnostic bactériologique du *P. aeruginosa* sont nombreux :

- Prélèvement urinaire : ECBU
- Prélèvement de gorge
- Prélèvement des sécrétions bronchiques
- Prélèvements de suppurations cutanées, plaies surinfectées
- Prélèvements de foyers d'infections fermées
- Prélèvement du LCR
- Prélèvement de sang : Hémoculture
- Coproculture

##### **b. Démarche diagnostique**

- **Examen macroscopique**

Il permet de noter les caractères macroscopiques du prélèvement : Aspect (Purulent, hématique) ; la couleur et l'odeur.

- **Examen microscopique**

- 1) **L'examen direct à l'état frais**

Il consiste à mettre entre lame et lamelle une suspension de l'échantillon permettant d'apprécier la mobilité caractéristique, ainsi que l'appréciation de la réaction cellulaire. (Voir annexe I)

- 2) **Examen après coloration**

- **La coloration de Gram**

Elle permet d'observer la morphologie des bactéries, leur groupement, et leurs affinités tinctoriales. (Voir annexe II)

- **La coloration au bleu de méthylène**

La coloration au bleu de méthylène peut apporter des informations concernant la morphologie et la disposition des germes. (Voir annexe III)

- **La mise en culture**

Pas d'exigence nutritive particulière, l'ensemencement et la pousse du *Pseudomonas aeruginosa* est possible sur des milieux non enrichis. Son isolement se fait principalement sur la gélose au sang, gélose chocolat et autres milieux (BCP, CLED). L'incubation est faite à 37°C pendant 18 à 24h.

### **Particularités culturelles**

- Odeur caractéristique : odeur de fleur de seringa (orthoaminoacétophénone).
- Production de deux pigments : Pyocyanine (Bleu vert) et Pyoverdine (jaune vert).
- Possibilité de dissociation des cultures sous trois formes :
  - Colonies La (Large) : grandes colonies isolées, bombées à contour irrégulier, à aspect métallique.
  - Colonies Sm (Small) : petites, mâtes, bombées à contour régulier.
  - Colonies M (Muqueuse) : bombées, opaques, visqueuses => aspect fréquent lors des infections chroniques.

- **Identification du *Pseudomonas aeruginosa***

Elle est faite sur la base des différentes informations relatives à l'aspect des colonies, à la coloration de Gram, aux caractères biochimiques (test à l'oxydase et galerie biochimique).

- **Tests d'orientation**

- **Recherche de l'oxydase :** L'activité oxydase est déterminée par la méthode des bandelettes d'oxydases. A l'aide d'une pipette Pasteur boutonnée, on dépose une colonie sur la bandelette. La réaction positive est révélée par l'apparition d'une tache violette.

*Pseudomonas aeruginosa* étant un germe oxydase +, le résultat de ce test se manifeste par l'apparition de la coloration violette.

- **Recherche de catalase :** Ce test consiste à mettre une colonie prélevée du milieu gélosé à l'aide d'une pipette Pasteur boutonné dans l'eau oxygénée à 10V. Le dégagement de bulle de gaz indique la production d'une catalase et que le test est positif. Le résultat pour *Pseudomonas aeruginosa* se révélant positif (dégagement de bulle de gaz).

- o **Mise en évidence des pigments**

Les milieux King A et King B sont utilisés pour mettre en évidence successivement la pyocyanine et la pyoverdine de *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, la pyocyanine verdit le milieu King A et la pyoverdine jaunit le milieu King B. (Voir annexe IV)

- o **Identification biochimique**

**La galerie API 20 NE :** Le système API® BioMérieux (Appareillage et Procédé d'identification) est une version miniaturisée et standardisée des techniques biochimiques conventionnelles pour l'identification des bactéries. Lorsqu'une suspension bactérienne de densité convenable est répartie dans les différentes alvéoles qui composent la micro galerie (contenant de substrats déshydratés), les métabolites produits durant la période d'incubation se traduisent par des changements de couleur spontanés ou révélés par addition de réactifs. Elle comprend 20 tests biochimiques. (Voir annexe V)

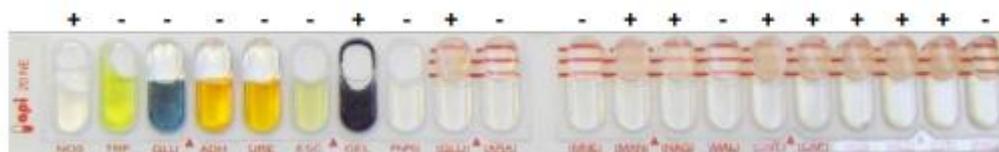


Figure 4 : Galerie d'identification API20NE, BioMérieux® d'un *Pseudomonas aeruginosa*

- o **Identification antigénique**

Les souches de *Pseudomonas* possèdent le plus souvent des antigènes spécifiques de groupe qui peuvent être extraits et identifiés avec des anti- sérums. Les réactifs sont constitués de particules de latex sensibilisées par des anticorps dirigés contre les antigènes de groupe. La présence des antigènes correspondants entraîne une agglutination visible des particules de latex. L'antigène spécifique du groupe contenu dans la paroi est identifié

par des particules de latex sensibilisées par un corps anti-antigène de groupe de *Pseudomonas*. Si l'antigène est présent, le réactif latex correspondant est agglutiné, si l'antigène est absent le réactif latex reste en suspension homogène.

### c. Test de sensibilité aux antibiotiques

#### • Antibiogramme

L'antibiogramme est réalisé pour déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne vis à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques in vitro.

- **Principe :** La plupart des laboratoires d'analyses microbiologiques utilisent la méthode de diffusion qui consiste à déposer des disques de papier buvard imprégnés d'antibiotiques à tester sur la surface d'un milieu gélosé Mueller-Hinton préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier.
- **Technique :** (Voir annexe VI)
- **Les antibiotiques à tester pour *P aeruginosa* :** Les antibiotiques à tester dans l'antibiogramme du *Pseudomonas aeruginosa* et qui sont recommandés par le réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques sont :
  - Ticarcilline (75 µg)
  - Ticarcilline + acide clavulanique (75µg/10 µg)
  - Piperacilline (100µg)
  - Céfotaxime (30µg)
  - Aztréonam (30 µg)
  - Imipénème (10 µg)
  - Amikacine (30 µg)
  - Gentamicine (10 µg)
  - Tobramycine (10 µg)
  - Nétilmicine (30 µg)
  - Ciprofloxacine (5 µg)
  - Lévofloxacine (5 µg)
  - Fosfomycine (CMI)
  - Colistine (10 µg)

- **Test complémentaire**

1) **Recherche de Bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) :** La recherche de la Bêta-lactamase à spectre élargi se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque de Ticarcilline-acide clavulanique (TCC) ou (Tim) et un disque de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération ceftazidime (CAZ). Le test est positif s'il y a apparition d'une image de synergie.

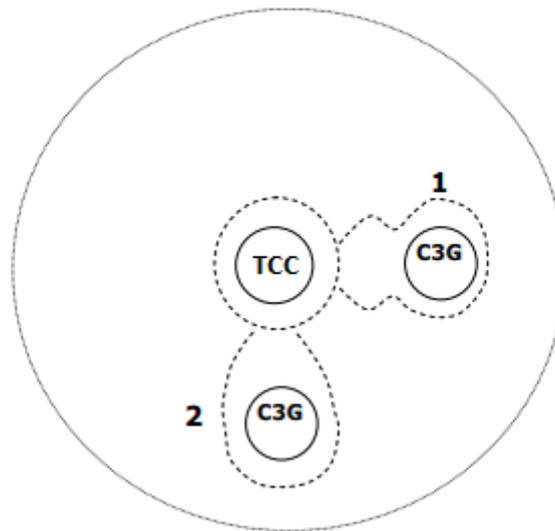


Figure 5 : Description de l'image de synergie (1) Synergie en bouchon de champagne, (2) Synergie en entonnoir

2) **Test de confirmation ou technique de double disque :** En cas d'absence d'une synergie avec diminution des diamètres des CG3, un test de confirmation doit être systématiquement réalisé. Ce test consiste à déposer un disque TCC ou AMC et un disque de C3G (Céftazidime) à une distance de 30 mm puis on laisse diffuser les antibiotiques une heure à température ambiante puis on ôte le disque d'AMC ou TCC et le remplace par CAZ et on incube 18 heures à 35 °C. Le test du double disque est positif quand le diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération appliqué après pré diffusion du disque de l'AMC ou TCC est supérieur ou égal à 5mm par rapport au diamètre d'inhibition du disque de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération.

**CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE  
DES INFECTIONS A *PSEUDOMONAS*  
*AERUGINOSA***

## 1. Réservoirs et modes de transmission

*P. aeruginosa* est une espèce bactérienne ubiquitaire. Cette bactérie a des exigences nutritives peu importantes et est capable de survivre dans l'environnement (eaux, surface, air, aliments) et particulièrement en milieu humide à une température optimale de croissance comprise entre 30 et 37°C. En milieu hospitalier, *P. aeruginosa* peut être rencontrée dans l'environnement proche du patient. Les points d'eau, ainsi que le matériel hospitalier peuvent être contaminés par ce micro-organisme raison pour laquelle on interdit les plantes à l'hôpital plus spécifiquement aux chambres des malades. Elle peut aussi faire partie de la flore transitoire de l'homme : flore digestive, cutanée, pharyngée. De même les patients et le personnel médical peuvent être des réservoirs et vecteurs potentiels de *P.aeruginosa*, notamment lorsque les mesures générales d'hygiène ont été mal ou non appliquées. Quant à la transmission, elle peut être exogène à partir de réservoirs environnementaux, du matériel contaminé et par le personnel soignant (mains) ; ou endogène à partir d'un site colonisé (tube digestif, urine, peau) [4, 5].

## 2. Les facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs favorisants qui peuvent bien évidemment augmenter le risque à ces infections pyocyaniques. Ces facteurs peuvent être classés en :

### 2.1. Facteurs favorisants liés à l'hôte (intrinsèques)

Principalement, ce sont :

- Antécédents d'hospitalisation ou de colonisation à *P.aeruginosa*.
- Présence de comorbidités (scores de gravité élevés : diabète et bronchopneumopathie chronique obstructive).
- Diminution des défenses de l'organisme (transplanté, hémodialysé, VIH).
- Rupture des barrières mécaniques cutanéomuqueuses qui favorise la colonisation des muqueuses ou des plaies précédant l'infection locale et /ou générale.

### 2.2. Facteurs favorisants liés à la prise en charge (extrinsèques)

- La durée d'hospitalisation prolongée.
- Le nombre élevé de dispositifs invasifs.

- 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.
- Les facteurs environnementaux comme la présence de la bactérie dans les points d'eau représentent également un facteur de risque important. [4,17].

# **CHAPITRE III : ASPECTS CLINIQUES**

## 1. Facteurs de virulence

La virulence du *Pseudomonas aeruginosa* dépend d'un grand nombre de facteurs cellulaires et extracellulaires. Les facteurs de virulence jouent un rôle important dans la colonisation et l'invasion des tissus, la survie et l'adhérence de la bactérie, sa multiplication, sa persistance dans un environnement hostile, la formation de biofilms, son échappement au système immunitaire de l'hôte ainsi que la production des lésions tissulaires importantes.

Les principaux facteurs de virulences peuvent être classés en facteurs membranaires (cellulaires) et facteurs extracellulaires (enzymes sécrétées et toxines impliquées dans l'infection aiguë) [6].

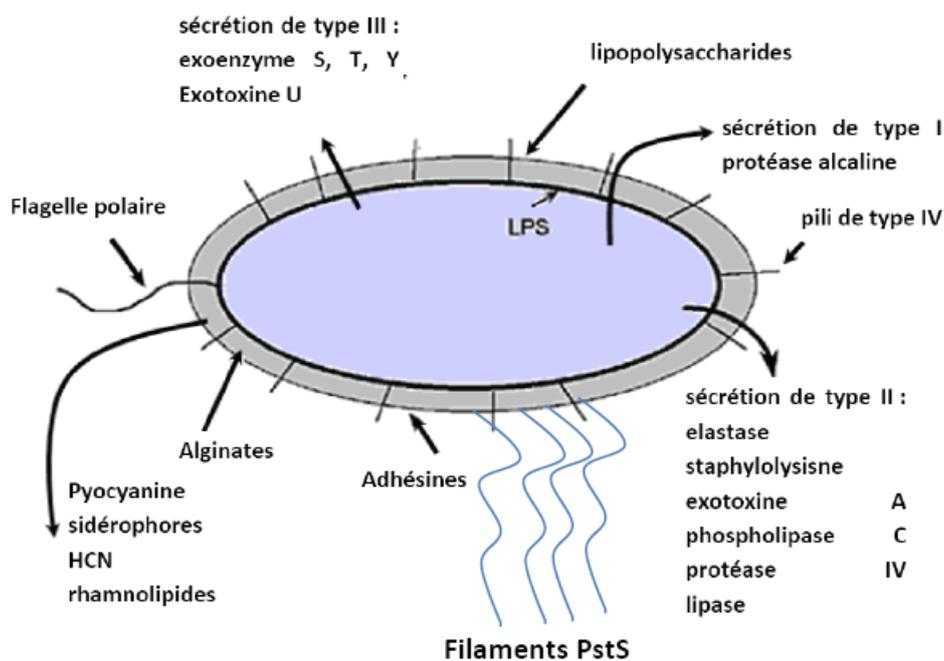


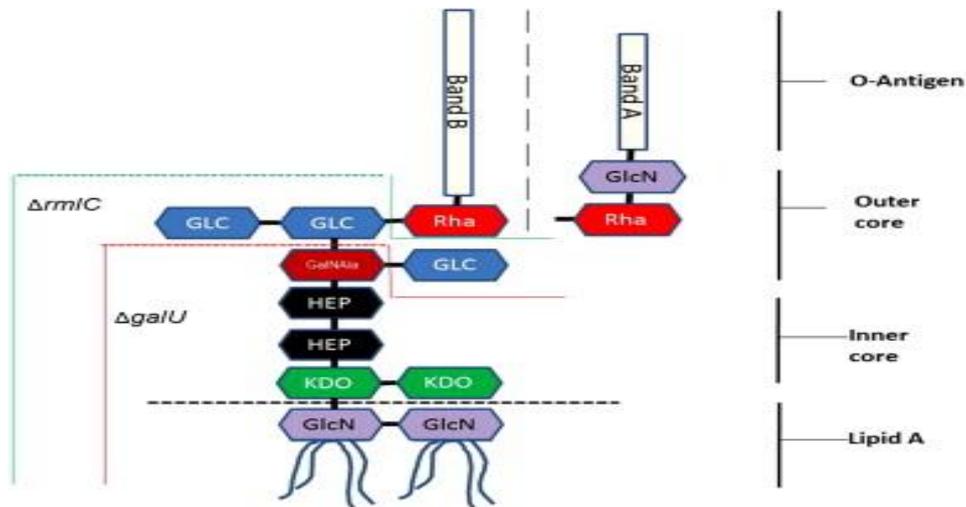
Figure 1 : Facteurs de virulence de *P. aeruginosa*

- **Flagelle et pili**

Le flagelle et les pili sont des facteurs cellulaires qui participent à la mobilité de la bactérie. Le flagelle est un appendice polaire unique associé à la nage (Swimming) et les pili de type IVa sont des appendices multiples responsables d'un mécanisme d'extension-rétraction (twitching) permettant un déplacement sur des surfaces plus ou moins solides. Récemment, des pili de type IVb [7] ont été mises en évidence.

- **Lipopolysaccharides (LPS)**

Le *P.aeruginosa* présente à sa surface une monocouche compacte de lipopolysaccharides (LPS) recouvrant un feuillet interne de phospholipides. Les molécules de LPS sont composées d'une partie lipidique (lipide A ou endotoxine), d'une pièce intermédiaire (core) et d'une chaîne



polysaccharidique ramifiée plus ou moins longue pouvant être le support de l'antigène somatique O (LPS bande B) [7]. Le LPS est peu toxique par lui-même cependant, il peut contribuer à la formation de la réaction inflammatoire. Les chaînes latérales polysaccharidiques de l'antigène O, pourraient aussi être un moyen de défense de la bactérie contre la phagocytose. En réalité le LPS paraît surtout important indirectement, de par sa fonction antigénique. En effet, les anticorps produits sont protecteurs et cette protection est spécifique du groupe de l'antigène O [8].

- **La pyoverdine et la pyocyanine**

La pyoverdine (aussi appelée sidérophore), impliquée dans l'infection chronique, est un pigment jaune-vert fluorescent, peut entrer en compétition avec la transferrine de l'hôte afin de chélater le fer et d'en assurer le transport à l'intérieur des bactéries. Ce mécanisme permet à la bactérie de disposer d'une concentration en fer suffisante pour assurer sa prolifération [2].

La pyocyanine, caractérisant le *P.aeruginosa* (la seule espèce produisant ce pigment) a une activité cytostatique mise en évidence *in vitro* sur des cultures de lymphocytes. Elle a une action

Figure 2 : Schéma de structure de base du lipopolysaccharide du *P. aeruginosa*

néfaste sur les cellules endothéliales [2].

### • Hémolysines

Deux hémolysines sont produites :

- **Le rhamnolipide** (glycolipide thermostable) est une substance non enzymatique et non antigénique, un composé cytotoxique qui inhibe la motilité des cils vibratiles trachéaux, perturbe le transport des ions et augmente la libération de mucine [2].
- **La phospholipase C** produit une réaction inflammatoire limitée, œdémateuse, érythémateuse ou hémorragique chez l'animal ressemblant à ce qui s'observe chez l'homme dans certaines formes cutanées d'infection à *P.aeruginosa* [2].

### • Les protéases

*P. aeruginosa* produit des enzymes protéolytiques : **l'élastase** (las A et Las B), **la protéase alcaline**, **la collagénase** et **la caséinase**. L'élastase a une spécificité très large de substrat : l'élastine du tissu pulmonaire, la laminine, les collagènes et les protéoglycanes. Leurs actions se combinent, expliquant les destructions tissulaires observées lors d'une infection. Ces protéases ont deux intérêts pour *P. aeruginosa* : la destruction des barrières à l'invasion et la mise à disposition de nutriments favorisant sa croissance [2].

### • L'exotoxine A

C'est une toxine sécrétée par la *P.aeruginosa* agissant par le biais d'un récepteur. Sa structure comprend trois domaines et sa virulence s'exprime surtout par le blocage de la synthèse protéique au niveau des cellules cibles provoquant ainsi leur mort [9, 10].

### • Système de sécrétion type III et ses toxines

Le système de sécrétion de type III (SST3) participe au relargage d'effecteurs directement dans le cytoplasme des cellules eucaryotes à l'aide d'une structure en forme d'aiguille appelée l'injectisome. Quatre effecteurs de type III (SST3) : exoenzyme S (exoS), exoenzyme T (exo T), exoenzyme U (exo U), et exoenzyme Y (exo Y) ont été caractérisées chez *P.aeruginosa*. **L'Exo S et T** sont des protéines bifonctionnelles. Elles inhibent la mobilité, la phagocytose, l'internalisation de *P.aeruginosa* par les cellules épithéliales, provoquent une désorganisation du cytosquelette ; et peuvent aussi moduler la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte.

**L'Exo U** est une exoenzyme à activité phospholipase A2. Sa toxicité est 100 fois plus grande que celle de l'exo S. Elle procède à la dégradation de la membrane cellulaire. Cette lipase entraîne donc une mort nécrotique des cellules eucaryotes.

**L'exoY** est une adénylate cyclase. Sa translocation dans les cellules cibles provoque une augmentation du niveau intracellulaire d'ampc, induisant un changement de la morphologie de ces cellules qui deviennent arrondies ce qui engendre la formation de trous intercellulaires et aboutit à la détérioration des cellules endothéliales pulmonaires [7, 9-11].

- **Les lectines solubles**

Elles font partie des facteurs de virulence sécrétés par le *P.aeruginosa* et sont au nombre de deux. La **PA-II** (ou lec a) et la **PA-III** (ou lec b). Les deux protéines sont principalement présentes dans le cytoplasme de la bactérie mais ont aussi été identifiées à la surface de la membrane externe de la bactérie et sont toutes les deux dépendantes de la présence de calcium pour être actives. La lectine PA-III a la capacité d'inhiber le battement ciliaire des cellules pulmonaires *in vitro*. Le rôle des lectines lec a et lec b dans l'induction des lésions pulmonaires aiguës a été montré [11].

- **Sécrétion d'Alginate et formation du biofilm**

L'alginate est composé de l'acide D-mannuronique et L-guluronique. Il donne l'aspect muqueux des colonies de la culture de certains isolats de *P.aeruginosa*. Il contribue à la formation du biofilm qui joue un rôle pathogène dans les infections des voies aériennes (mucoviscidose), dans les infections urinaires, ou vasculaires dues aux cathéters. L'alginate inhibe l'activation du complément et réduit la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages. Le biofilm résulte d'un essaim de micro-colonies recouvert d'une matrice de biopolymères et attaché à une surface. Il apparaît dans des contextes infectieux (la pose de dispositif implantable comme les tubes endotrachéaux, prothèses, cathéters, sondes urinaires ...) et celui du *P.aeruginosa* provient d'une série d'étapes commençant par l'attachement des bactéries planctoniques (en déplacement libre) aux cellules épithéliales des voies respiratoires. Dans ce processus de formation de biofilm, les colonies de *P.aeruginosa* sécrètent des exo polysaccharides (y compris une surproduction d'alginate) entraînant la production d'une matrice caractérisée par des micro-colonies et une architecture complexe. Périodiquement, certaines bactéries du biofilm s'individualisent à l'état planctonique ce qui permet à

*P.aeruginosa* de persister dans le milieu et de résister aux antimicrobiens et à l'immunité de l'hôte [7, 13].

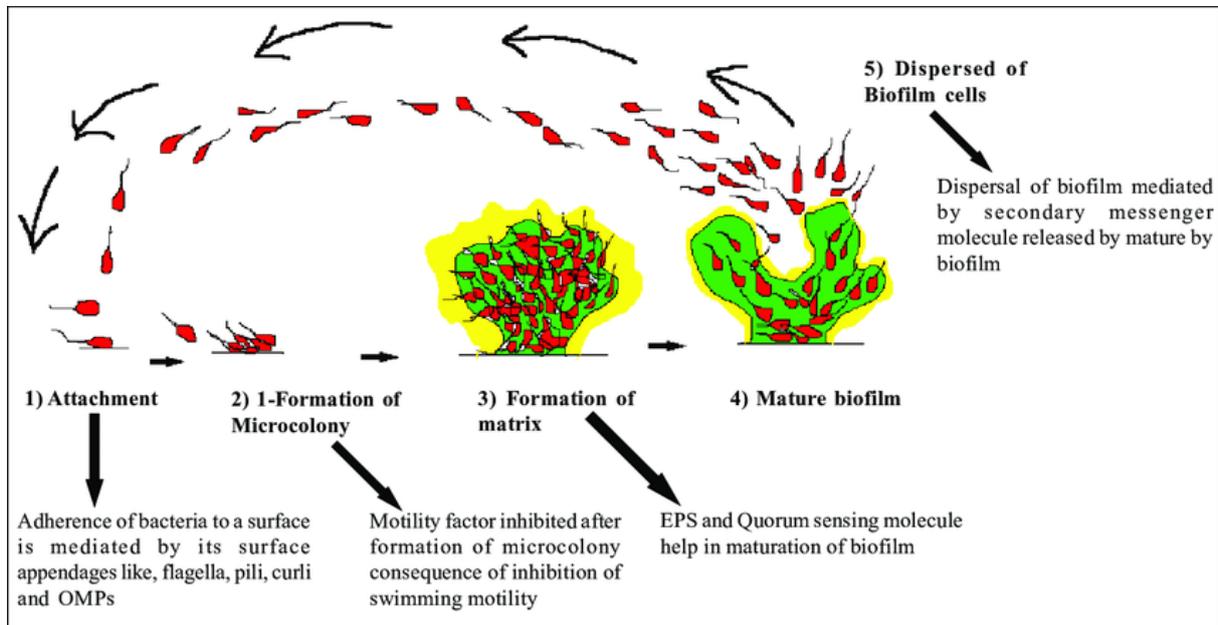


Figure 3 : Représentation schématisée des principales étapes de formation d'un biofilm par *P.aeruginosa* à partir de cellules planctoniques mobiles

- **Le quorum sensing**

C'est un mécanisme de régulation génique par lequel les bactéries d'une même espèce peuvent coordonner certaines fonctions physiologiques, dont la production de facteurs de virulence, lorsqu'une certaine densité de population (quorum) est atteinte. Il s'agit d'un mode de communication chimique intercellulaire (sensing). Chez *P. aeruginosa*, le quorum-sensing est le principal régulateur de la pathogénicité et de l'adaptation écologique. La communication bactérienne repose sur la production de phéromones diffusibles, des N-acyl-homosérine lactones (AHL), qui donnent une indication de la densité cellulaire dans un environnement donné. Ces AHL sont synthétisés par une AHL synthétase qui est codée par un gène de type « I » (inducteur) et lorsque ces molécules atteignent un seuil, elles se lient à un régulateur transcriptionnel de type « R ». Ce complexe formé va activer la transcription de gènes cibles dits de virulence et y compris le gène « I » raison pour laquelle les AHL sont qualifiés de molécules auto-inductrices. A ce jour, trois systèmes du *quorum sensing* ont été caractérisés chez *P. aeruginosa* : il s'agit de lasr/lasi, de rhlr/rhli et du 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone, dénommée aussi *signal Pseudomonas quinolone* (PQS). Tous ces systèmes contrôlent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la virulence. Le rôle du QS a aussi été établi

dans la survenue des pneumopathies chez le patient ventilé ou de l'infection chez le brûlé ainsi que dans la structuration du biofilm [7, 11, 14, 15].

Un nouveau facteur de virulence indépendant du système de sécrétion type III vient de s'ajouter à l'arsenal de virulence de la bactérie. Il s'agit d'une toxine baptisée exolysine A capable de perméabiliser la membrane des cellules, de désorganiser leur structure interne (cytosquelette d'actine) et de provoquer leur rétraction [16].

### **2. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* peut être responsables de plusieurs types d'infections

#### **1. Infections pulmonaires**

Les infections à *P. aeruginosa* ne sont pas rares dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et peuvent être retrouvées dans 34,7% de ces cas, dans les Pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) atteignant les 46,9% parfois et la mucoviscidose. Le *Pseudomonas aeruginosa* constitue la bactérie potentiellement résistante aux antibiotiques la plus fréquemment responsable de PAVM. On peut distinguer deux types en fonction du délai d'apparition de la pneumonie à savoir PAVM précoce si elle survient avant le cinquième jour de ventilation mécanique et PAVM tardive lorsqu'elle survient après le cinquième jour. Chez les patients atteints de mucoviscidose, les infections chroniques à *P. aeruginosa* sont particulièrement fréquentes, et constituent la première des pneumonies communautaires dues à *P. aeruginosa*. Elles font suite à une colonisation précoce qui survient dès l'enfance et sont émaillées de poussées d'infections aiguës respiratoires. Une fois que les voies respiratoires du patient sont colonisées, *P. aeruginosa* met en jeu plusieurs mécanismes adaptatifs : formation du biofilm, échappement au système immunitaire de l'hôte puis production d'alginate. On constate une diminution nette de la sensibilité avec l'âge et la multiplication des traitements aux antibiotiques [18-21].

#### **2. Infections urinaires**

Elles sont très souvent d'origine nosocomiale. *P. 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 *P 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 [22-26].

### 3. Infections cutanées et des plaies

*P.aeruginosa* peut être retrouvé dans les infections cutanées dont les atteintes les plus graves concernent les grands brûlés. En effet l'altération de la barrière physique que constitue la peau, ainsi que la diminution locale de la réponse immune humorale entraînent une colonisation rapide de la peau par *P. aeruginosa*, pouvant conduire à des septicémies responsables d'une mortalité élevée [27-33]. Les éruptions cutanées plus généralisées de la peau dues à *P aeruginosa* peuvent se produire après une exposition à des bains à remous insuffisamment chlorés ou piscines [31].

### 4. Infections ophtalmologiques

Les infections oculaires comme les kératites à *P aeruginosa* ont été rapportées chez les personnes utilisant des lentilles de contact à port prolongé soit par formation d'un biofilm sur les lentilles de contact, soit par contamination des solutions de ces lentilles [32]. Elles sont également favorisées par une corticothérapie locale, l'utilisation inappropriée d'un anesthésique de contact ou d'un collyre contaminé [3].

### 5. Les endocardites

Les endocardites dues au *Pseudomonas aeruginosa* en milieu hospitalier, posent le problème de bactériémies répétées. L'éradication des réservoirs de bactéries dans les végétations est rendue difficile par la rareté des polynucléaires neutrophiles dans ces foyers.

### 6. Les Infections ostéoarticulaires

Les infections ostéoarticulaires à pyocyanique sont heureusement très rares. Le rôle du chirurgien est essentiel : il faut envisager chaque fois que, c'est possible, l'évacuation du pus,

la mise à plat ou le drainage d'un abcès, le lavage d'une cavité articulaire, l'élimination des séquestres osseux ou des corps étrangers [33].

### **7. Infections oto-rhino-laryngologiques**

L'otite externe ou oreille du nageur peut apparaître surtout chez les enfants après une exposition à des bains à remous insuffisamment chlorés ou piscines.

### **8. Autres**

Le *P.aeruginosa* peut être aussi retrouvée dans les infections neuroméningées, infections digestives, de même que dans les infections systémiques opportunistes surtout chez l'immunodéprimé VIH ou chimiothérapie.

**CHAPITRE VI : RESISTANCE AUX  
ANTIBIOTIQUES DU *PSEUDOMONAS*  
*AERUGINOSA***

## **1. Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa***

### **1.1. Généralité sur les antibiotiques**

#### **1.1.1. Définition des antibiotiques**

On appelle « antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme [65].

#### **1.1.2. Classification**

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- L'origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- Le mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- Le spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle  $\beta$  lactame) sur laquelle il y a une hémi synthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles ( $\beta$  lactamines, aminosides, tétracyclines...etc.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

### 1.1.3. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le spectre d'activité et le mécanisme d'action. Selon leur mode d'action, les antibiotiques sont classés en 5 groupes (Tableau I, II, II, IV, V sont présentés dans l'annexe VII)

- **Antibiotiques agissant sur la paroi**

Les principales familles sont :

- ✓ B-lactamines
- ✓ Glycopeptides
- ✓ Non classé (fosfomycine)

- **Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique**

- ✓ Aminosides
- ✓ Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS)
- ✓ Tétracyclines
- ✓ Phénicolés
- ✓ Oxazolidinones

- **Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques**

- ✓ Quinolones et Fluoroquinolones
- ✓ Rifamycines
- ✓ Nitrofuranes

- **Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique (Polymixines)**

- **Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'acide folique**

- ✓ Sulfamides
- ✓ 2-4 diaminoptéridine

✓ Sulfamides+Trimethoprime

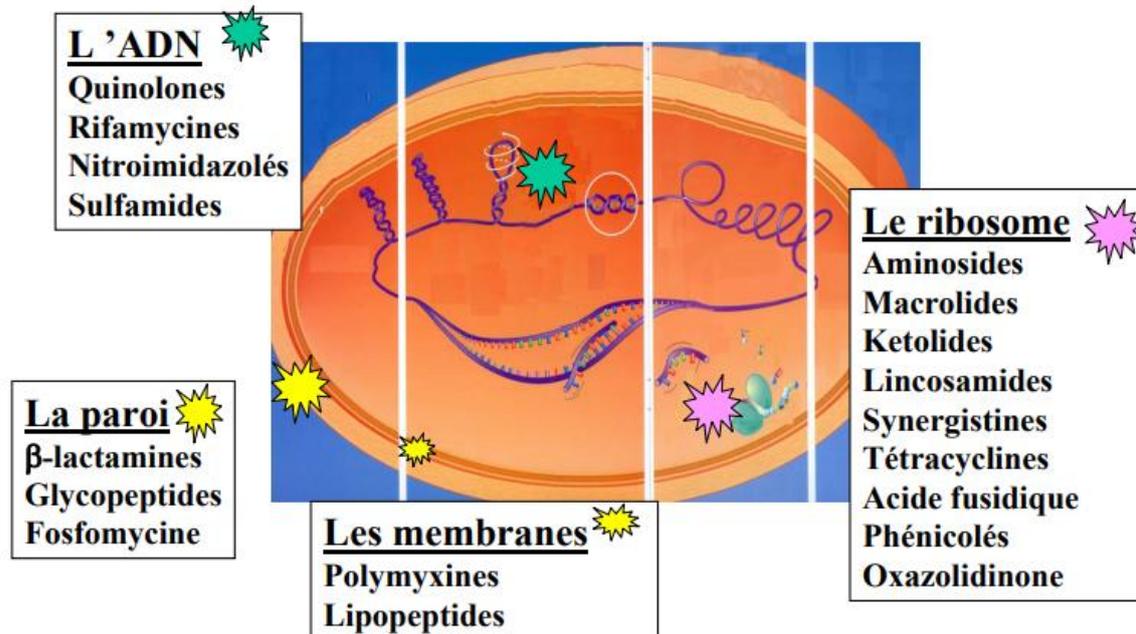


Figure 1 : mode d'action des antibiotiques

### 1.2. Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

La décision de traitement antibiotique repose tout d'abord sur la distinction entre colonisation et infection : seules les infections doivent être traitées par antibiothérapie systémique. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont souvent de traitement difficile en raison du terrain sur lequel elles surviennent et des résistances naturelles et acquises de ce germe. La sélection des mutants résistants est très rapide en cas d'antibiothérapie inadaptée.[36]

Il est donc essentiel de suivre quelques principes généraux pour la prise en charge de ces infections :

- Le risque de résistance aux antibiotiques, à la fois naturel et acquis, est un facteur à prendre en compte quant au choix de la thérapeutique probabiliste, puis adaptée.
- Les associations sont indiquées pour les patients à haut risque et dans les infections sévères.

- L'initiation rapide d'une antibiothérapie adaptée est importante, puisqu'un traitement retardé est corrélé à une mortalité accrue.
- Le contrôle de la source infectieuse est nécessaire (retrait de cathéter infecté et de tout autre dispositif invasif, drainage des abcès... quand cela est possible).

### 1.2.1. Antibiotiques utilisés

Le répertoire des molécules anti pyocyaniques est relativement limité et comprend les antibiotiques suivants :

- Des pénicillines seules (pipéracilline, ticarcilline) ou en association avec un inhibiteur de bêta-lactamase (pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique),
- Des céphalosporines (ceftazidime et céfépime),
- Le monobactam (aztréonam),
- Des fluoroquinolones (ciprofloxacine),
- Des carbapénèmes (imipénème, méropénème),
- Des aminosides (amikacine, tobramycine),
- Des polypeptides (colimycine).

Concernant les associations entre une pénicilline et un inhibiteur de bêta-lactamase, l'association pipéracilline-tazobactam est préférable à celle de la ticarcilline-acide clavulanique. En effet, la pipéracilline possède une meilleure activité anti pyocyanique et le tazobactam de meilleurs paramètres pharmacocinétiques. D'autre part, l'acide clavulanique peut induire la production de l'AmpC et donc antagoniser l'activité de la ticarcilline.[46]

Pour les aminosides, la tobramycine est la molécule de référence vis-à-vis du bacille pyocyanique avec les CMI 50 et 90 les plus faibles de la famille. Cependant, il faut préférer l'amikacine pour la prise en charge probabiliste car son spectre est plus large et cela diminue le risque d'antibiothérapie initiale inadaptée [47]

### 1.2.2. Stratégie thérapeutique

- **Choix des molécules**

Le choix de l'antibiothérapie en probabiliste est basé sur plusieurs paramètres :

- La présence de facteurs de risque de résistance
- L'écologie du service
- La présence d'une insuffisance rénale, des antécédents d'allergie aux bêtalactamines et le site infectieux.
- Il est conseillé d'associer une bêtalactamine à un aminoside, la ceftazidime et l'amikacine étant les antibiotiques de référence dans chacune de ces deux classes.
- En cas d'insuffisance rénale, la ciprofloxacine sera préférée à un aminoside.
- Utilisation d'une fluoroquinolone en première intention est déconseillée, étant donné la fréquence des résistances acquises et surtout des résistances croisées avec les bêtalactamines.
- L'aztréonam pourra être une molécule de choix en cas d'allergie aux bêtalactamines [36.48.49]
- L'emploi des carbapénèmes devra cependant être limité et réservé aux patients présentant un risque élevé d'infection par une souche hyper productrice de céphalosporinase. C'est-à-dire avec des antécédents récents de traitement par bêtalactamine. Quant à la colistine, elle doit être réservée aux situations d'impasses thérapeutiques face à un bacille pyocyanique multirésistant, voire toto résistant.
- L'antibiothérapie doit être secondairement adaptée aux résultats de l'antibiogramme, et faire si possible l'objet d'une désescalade thérapeutique en vue d'un traitement efficace le plus simple possible [48.49].

Le choix de l'antibiotique selon l'infection (Voir annexe VIII)

## **2. Résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques**

### **2.1. Généralité sur la résistance bactérienne aux antibiotiques**

#### **2.1.1. Définition de la résistance bactérienne aux antibiotiques**

Une bactérie est dite résistante à un antibiotique donné quand elle ne fait pas ou ne fait plus partie du spectre d'action de celui-ci, cette résistance est portée par l'ADN de la bactérie, elle peut être naturelle ou bien acquise [66].

### 2.1.2. Types de résistance aux antibiotiques

Il existe deux types de résistance bactérienne aux antibiotiques

- **Résistance naturelle**

C'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe.[67]

Exemples :

- Bactéries à Gram- : vancomycine(structure)
- Résistance à la colistine de *Serratia marcescens*.

- **Résistance acquise**

C'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons (mécanisme le plus fréquent).

Exemple :

- Résistance acquise à l'amoxicilline chez *Escherichia coli*.

### 2.1.3. Supports génétiques de résistance aux antibiotiques

Ils sont de deux types

#### 2.1.3.1.Supports chromosomiques

Ce sont les mutations chromosomiques ponctuelles qui vont par exemple conduire à l'altération de la cible de l'antibiotique (mutations dans les gènes de topoisomérases pour la résistance aux quinolones, ou dans le gène *rpoB* pour la rifampicine) ou à des résistances par imperméabilité à l'antibiotique et/ou efflux actif de ce dernier.[66]

### 2.1.3.2. Supports extra chromosomiques

Ce type ne concerne pas les gènes déjà présents. Il s'agit soit de l'acquisition de petits brins d'ADN circulaires qui se transmettent de bactérie à bactérie, ce sont les plasmides, soit de l'existence des transposons s'intégrant dans le matériel génétique.

- **Plasmides**

L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation. Les résistances plasmidiques sont les plus répandues (80 % des résistances acquises) et peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. On parle alors de multirésistance. Le transfert de mécanismes de résistance peut intervenir d'une souche à l'autre ou d'une espèce à l'autre. L'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne, peut conduire à des impasses thérapeutiques

- **Transposons**

Ce sont des fragments d'ADN "sauteurs" qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome soit dans des plasmides, en se déplaçant de manière autonome, par un mécanisme appelé transposition.

### 2.1.4. Mécanismes de résistance

Quatre mécanismes principaux sont responsables de la résistance aux antibiotiques [66]

- Modification de la cible des antibiotiques.
- Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques.
- Diminution de la perméabilité bactérienne aux antibiotiques.
- Efflux actif.

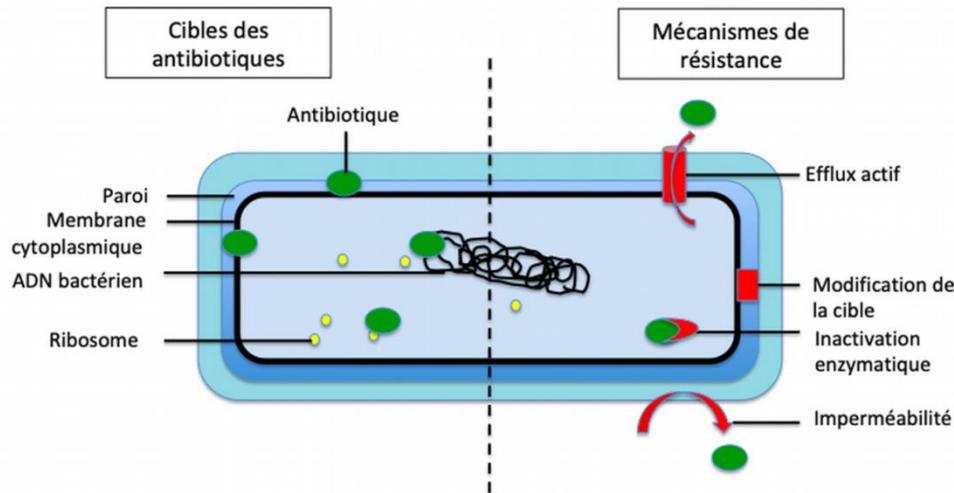


Figure 2 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Une espèce bactérienne peut être résistante à plusieurs antibiotiques selon des mécanismes différents.

- **Modification de la cible**

Les cibles subissent des modifications entraînant l'apparition d'une nouvelle cible non reconnue par l'antibiotique

- **Modification de PLP** (les protéines de liaison à la pénicilline) : La résistance est due à la diminution d'affinité de ces PLP, soit par augmentation de leur production, soit par synthèse de nouvelle PLP de très faible affinité, c'est l'exemple de Staphylocoques (résistance mutationnelle), Pneumocoques (résistance acquise par transformation).
- **Modification de la cible ribosomale** : Les ribosomes peuvent être altérés dans leur structure et leur fonctionnement par la fixation d'un antibiotique.
- **Altération de la synthèse des acides nucléiques** : La résistance est due à la modification des enzymes telles que l'ADN gyrase (essentielle pour la réplication de l'ADN) et l'ARN polymérase (nécessaire à la synthèse des ARN messagers).

- **Synthèse d'enzymes**

Le mécanisme de résistance naturelle ou acquise par inactivation ou détoxification enzymatique est important et très varié ainsi qu'en témoignent tout particulièrement, les  $\beta$ -

lactamases, au moins 350 enzymes maintenant identifiées. La résistance par ce type de mécanisme à d'autres familles d'antibiotiques est bien connue comme pour les aminoglycosides avec les enzymes de AAC, ANT et APH.

- **Diminution de la perméabilité bactérienne**

Les porines (Omp ou Opr) sont des canaux aqueux ou hydrophiles constitués de trois molécules de protéines qui laissent diffuser diverses molécules de faible masse moléculaire comme des substrats ou encore des antibiotiques. Le dysfonctionnement ou la perte de l'une d'entre elles peut entraîner une augmentation de CMI d'un facteur 4 à 8 de divers antibiotiques comme  $\beta$ -lactamines, acide nalidixique (NA), triméthoprime (TMP), fosfomycine, tétracycline (TE) ou encore chloramphénicol (C).

- **Efflux actif**

Des systèmes de pompes à efflux permettent également d'éliminer l'antibiotique en dehors de la bactérie. Ce mécanisme de résistance est particulièrement impliqué dans les résistances naturelles et acquises de *P. aeruginosa* aux antibiotiques.

## 2.2. Résistance du *P aeruginosa* aux antibiotiques

### 2.2.1. Résistance naturelle du *P aeruginosa*

Cette bactérie présente une multi résistance naturelle ceux-ci est dû à :

- La faible perméabilité membranaire dont la petite taille des porines.
- La Céphalosporinase chromosomique AmpC à un niveau bas.
- Des systèmes d'efflux dont le plus important MexAB-OprM.

La résistance naturelle touche différents antibiotiques :

- Les pénicillines G, M, A.
- Amoxicilline + acide clavulanique.
- Céphalosporine 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, et certaines de 3<sup>e</sup> génération (cefotaxime, ceftriaxone,).
- Les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération.
- Les nitrofuranes.

- Les sulfamides.
- Les tétracyclines.
- Les glycopeptides.
- L'acide fucidique.
- La kanamycine.
- Les macrolides et apparentés.

### **2.2.2. Résistance acquise de *P aeruginosa***

Tous les anti-*Pseudomonas* sont touchés par la résistance et les mécanismes des résistances sont divers et peuvent être associés, donnant des multirésistances voir des toto résistances. Les résistances acquises sont de deux types : les non enzymatiques qui sont dues à une imperméabilité accrue de la membrane externe par modification des porines où par une production d'enzymes inactivant les antibiotiques.

#### **2.2.2.1. Résistance aux Bêta-lactamines**

- **Résistance enzymatique**
  - **Hyperproduction de céphalosporinases**

Une mutation chromosomique de la cephalosporinase naturelle aboutissant à la résistance de toutes les Bêta lactamines même les quatrièmes générations, les carbapénèmes restent actifs et les inhibiteurs de Bêta lactamases sont peu ou pas efficaces.

- **Bêta-lactamases de spectre étroit**

Les B lactamases sont codées par des gènes plasmidiques transférables :

- Oxacillinases OXA 1
- Pénicillinases de type TEM 1et2
- PSE/CARB

Ces enzymes inactivent Ticarcilline, Piperacilline, et épargne Ceftazidime, Aztréonam, et Carbapénèmes.

○ **Bêta-lactamases à spectre étendu**

Les Bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) sont des enzymes récemment apparues à la suite de mutation de pénicillinases. Ce sont des enzymes plasmidiques donc transférables qui hydrolysent les céphalosporines de 3 et 4 générations dont l'action est rétablie in vitro par les inhibiteurs de Bêta-lactamase +/- l'aztreonam. Ce sont des mutations des différentes pénicillinases : OXA, TEM, SHV.

○ **Carbapénémases de classe B**

Ces enzymes diffèrent des BLSE : ce sont des métalloprotéines, chromosomiques ou plasmidiques. Elles constituent actuellement 4 groupes : IMP, VIM, SPM et GIM.

Elles ont une activité catalytique beaucoup plus forte et hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines sauf l'aztreonam.

• **Résistance non enzymatique**

○ **Résistance à l'Imipénème par perte de la porine OprD2 :**

Les porines jouent un rôle important dans la pénétration transmembranaire des  $\beta$ -lactamines. Une modification qualitative ou une baisse de la production de la porine entraîne une résistance sélective à l'imipénème et au méropénème dans une moindre mesure.

○ **Surexpression de systèmes d'efflux**

- De nombreuses pompes d'efflux ont été décrites chez *P. aeruginosa* Mex-AB-OprM, Mex-CD-OprJ, Mex-EF-OprN, Mex-XY-OprM. Ces pompes ne sont pas exprimées de la même façon, seul Mex-AB-OprM est produit constitutivement, les autres étant réprimées dans les souches sauvages.
- La particularité de ces systèmes est qu'ils induisent une résistance à tout un ensemble d'antibiotiques qui ne sont pas structurellement reliés, c'est ainsi que :
  - ✓ Mex-AB-OprM surexprimé, entraîne une résistance ou une diminution de la sensibilité à la ticarcilline et à l'aztréonam, alors que la sensibilité à la pipéracilline, la ceftazidime et imipénème est conservée et une résistance aux fluoroquinolones
  - ✓ Mex-CD-OprJ, résistance au cefpirome et au céfépime et fluoroquinolones
  - ✓ Mex-EF-OprN induisent une résistance modérée à l'imipénème et fluoroquinolones

- ✓ Mex-XY—OprM, résistance à certaines  $\beta$ -lactamines : céfépime, cefpirone et aux aminosides.

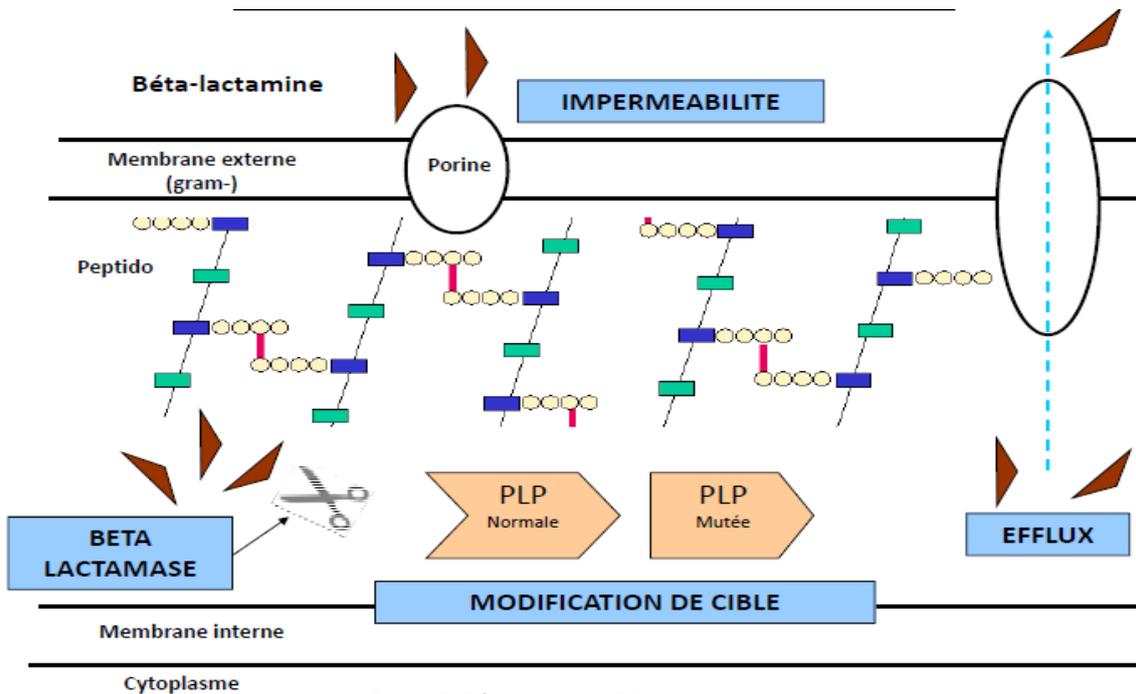


Figure 3: Résistance aux B-Lactamines

### 2.2.2.2. Résistance aux aminosides

- **Resistance Enzymatique**

Ce sont des enzymes plasmidiques qui inactivent les aminosides par trois enzymes :

- ✓ Aminoacétyltransférase AAC
- ✓ Nucléotidyltransférase ANT
- ✓ Phosphotransférase APH

L'amikacine est la plus active, suivie de la nétilmicine puis de la tobramycine et de la gentamicine. Les phénotypes de résistance possibles sont G, GT, GTN, GTNA et rarement TNA.

- **La résistance non enzymatique**

Par une perméabilité qui perturbe le système actif de transport avec une diminution de l'accumulation, on assiste à une résistance de bas niveau à tous les aminosides.

### 2.2.2.3. Résistance aux fluoroquinolones

Ces antibiotiques ont pour cibles :

- ✓ Les topoisomérases bactériennes de type II : l'ADN gyrase.
- ✓ La topoisomérase IV.

Chacune de ces enzymes est formée de 2 sous-unités : GyrA et GyrB, ParC et ParE, respectivement. Malgré leurs grandes homologies de structure et de séquences protéiques, ces deux enzymes assurent des fonctions distinctes mais cruciales pour le maintien de la topologie de l'ADN. L'action bactéricide des fluoroquinolones résulte du blocage de la progression des ADN et ARN-polymérase.

La résistance aux fluoroquinolones chez *P aeruginosa* est due à :

- ✓ La présence de mutation dans les Quinolone Resistance Determining Regions (QRDR).
- ✓ Des gènes codant les cibles.
- ✓ La surexpression de systèmes d'efflux.

### 2.2.2.4. Résistance à la fosfomycine

C'est un antibiotique de deuxième intention. Les résistances sont dues à une diminution de la perméabilité.

### 2.2.2.5. Résistance à la colistine

La colistine est capable de désorganiser la membrane externe puis la membrane interne, alors que la modification de la membrane externe est à l'origine de la résistance, qui ne peut être mise en évidence que par technique de CMI en milieu liquide.

# PARTIE PRATIQUE

# MATERIELS ET METHODES

### 1. Objectif

L'objectif de notre travail est d'étudier l'épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* et d'évaluer l'état de sa résistance aux antibiotiques au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou durant les cinq dernières années (2015-2019).

### 2. Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, s'étalant sur cinq ans (2015-2019) réalisée au laboratoire de microbiologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

### 3. Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Nous avons inclus dans l'étude, tous les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* isolés au sein de notre laboratoire durant la période d'études à partir de l'ensemble de prélèvements à visée diagnostique, provenant des divers services de l'hôpital en plus des externes. Nous avons exclu tous les isolats autres que *Pseudomonas aeruginosa*, les isolats doublons ainsi que les résultats issus de l'automate VITEK.

### 4. Collecte des données

Nos données ont été extraites à partir du logiciel **WHONET 8.6.0** (voir annexe IX), concernant les résultats des analyses réalisées pendant les cinq ans précédents. Ces résultats comportaient numéro d'identification, le nom, le prénom et le sexe du patient, spécialité médicale, date et type de prélèvement, ainsi que les antibiotiques testés avec leurs profils de sensibilité.

### 5. Traitement des données et analyse statistique

Ces données, extraites à partir du logiciel WHONET 8.6.0, ont été saisies, puis uniformisées et traitées statistiquement à l'aide d'Excel Microsoft office 2016. Les données manquantes sont classées dans autre.

# RESULTATS

## RESULTATS

### 1. Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* au CHU TO

#### 1.1. Fréquence d'isolement des souches de *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Tizi-ouzou durant les cinq ans (2015-2019)

Tableau 1: Fréquence d'isolement du P aeruginosa durant la période d'étude

	Nombre	Pourcentage
P aeruginosa	1189	6%
Total de germes	20095	100%



Figure 1: Fréquence d'isolement du P aeruginosa durant la période d'étude

**Interprétation :** *Pseudomonas aeruginosa* présente 6% du totale des germes isolés durant la période d'étude

## RESULTATS

### 1.2.Evolution du nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019)

Tableau 2: Evolution du nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019)

Années	Nombre de souches	Pourcentage
2015	216	18%
2016	226	19%
2017	309	26%
2018	214	18%
2019	221	19%
Total	1189	100%

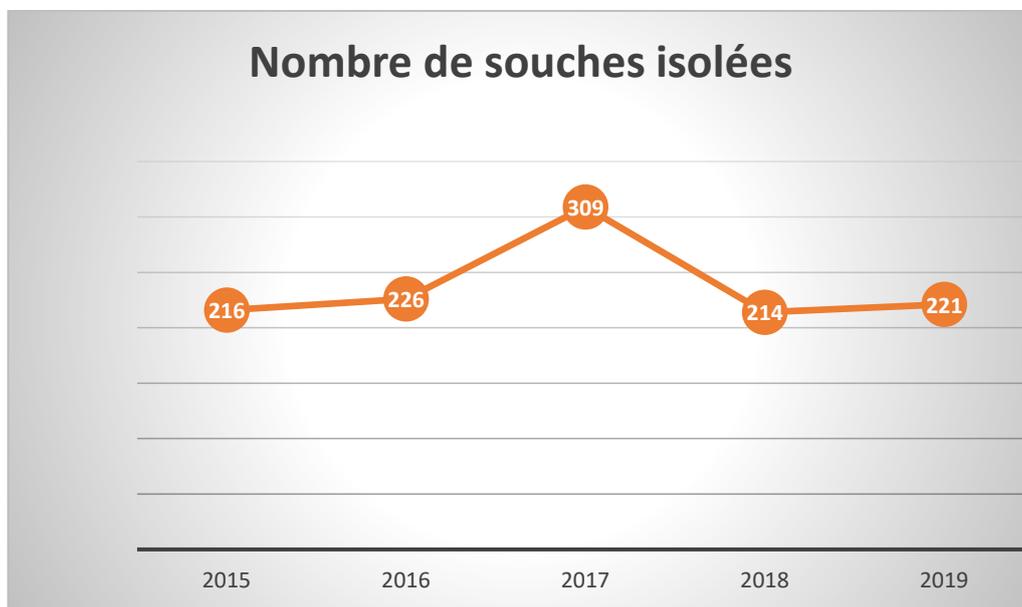


Figure 2: Evolution du nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au CHU de Tizi-ouzou pendant la période (2015-2019)

**Interprétation :** Le nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolé durant les années 2015,2016,2018 et 2019 est approximativement le même. Tandis qu'un pic a été enregistré en 2017 qui est de 309 souches isolées soit un pourcentage de 26% .

## RESULTATS

### 1.3.Place du *Pseudomonas aeruginosa* par rapport aux germes les plus isolés au CHU du Tizi-ouzou durant la période d'étude (2015-2019)

Tableau 3: Place d'isolement du P aeruginosa au laboratoire de microbiologie durant les cinq ans

Germes	Nombre	Pourcentages
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1189	6%
<i>Escherichia coli</i>	5241	26%
<i>Acinetobacter</i>	1078	5%
<i>Enterobacter</i>	692	3%
<i>Klebsiella</i>	2368	12%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1525	8%
Streptocoque	2149	11%
<i>Proteus sp</i>	551	3%
Autres	5302	26%
Total	20095	100%

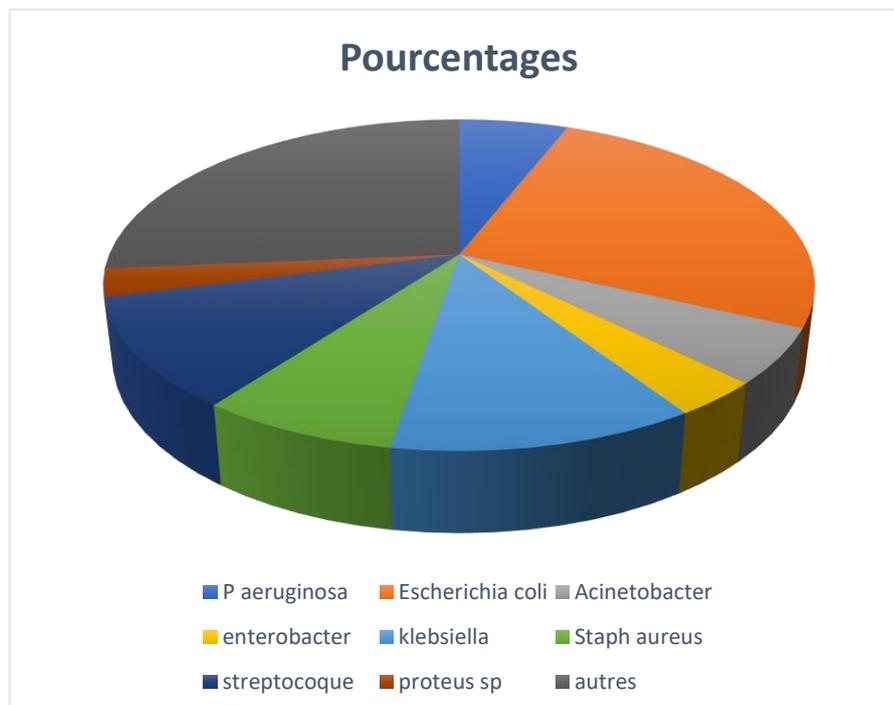


Figure 3: Place d'isolement du P aeruginosa au laboratoire de microbiologie durant les cinq ans

## RESULTATS

**Interprétation :** Sur l'ensemble des germes isolés, E coli prend la première place avec un taux de 26 % du total suivi de Klebsiella (12 %) et Streptocoque (11%). *Pseudomonas aeruginosa* se classant en 5-ème position avec un pourcentage de 6 %.

### 1.4.Fréquence d'isolement du *Pseudomonas aeruginosa* selon le type de prélèvement

Tableau 4: Fréquence d'isolement du *Pseudomonas aeruginosa* selon le type de prélèvement

Prélèvement	Pus	Urines	LCR	Sang	Broncho-pulmonaire	ORL	Autre	Total
Nombre de patients	562	216	17	92	152	53	97	1189
Pourcentages	47,3%	18,2%	1,4%	7,7%	12,8%	4,5%	8,2%	100%

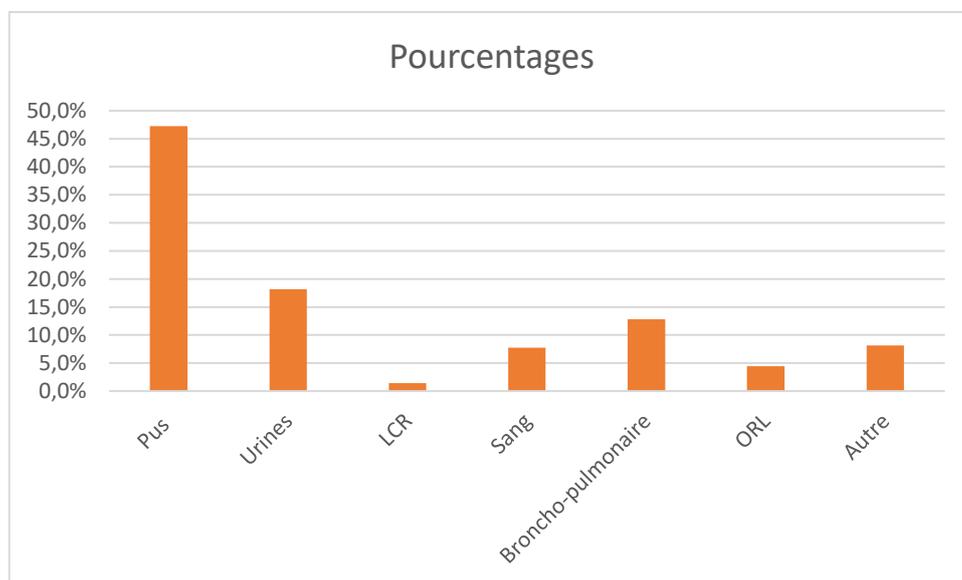


Figure 4: Fréquence d'isolement du P aeruginosa selon le type de prélèvement

- Prélèvements broncho-pulmonaires : regroupent prélèvements de crachat et aspiration bronchiques
- Prélèvements de la sphère ORL : regroupe les prélèvements de gorge, de nez et prélèvements auriculaires.

## RESULTATS

**Interprétation :** *Pseudomonas aeruginosa* a été essentiellement isolé à partir des prélèvements de pus (47.3 %) suivis des urines (18.2 %) et des prélèvements broncho-pulmonaires (12.8 %).

### 1.5.Distribution d'isolats du P a selon les services

Tableau 5: Distribution d'isolats du P a selon les services

Services	Nombre de patients	Pourcentages
Réanimation	144	12,1%
Chirurgie infantile	75	6,3%
Chirurgie générale	31	2,6%
Hématologie	110	9,3%
Infectieux	49	4,1%
Médecine interne	41	3,4%
Neurochirurgie	45	3,8%
Néonatalogie	32	2,7%
Néphrologie	61	5,1%
Externes	109	9,2%
Pédiatrie	35	2,9%
Urgences chirurgicales	225	18,9%
Urgences pédiatrique	56	5%
Urgences médicales	75	6%
Urologie	44	3,7%
Traumatologie	57	4,8%
Total	1189	100,0%

## RESULTATS

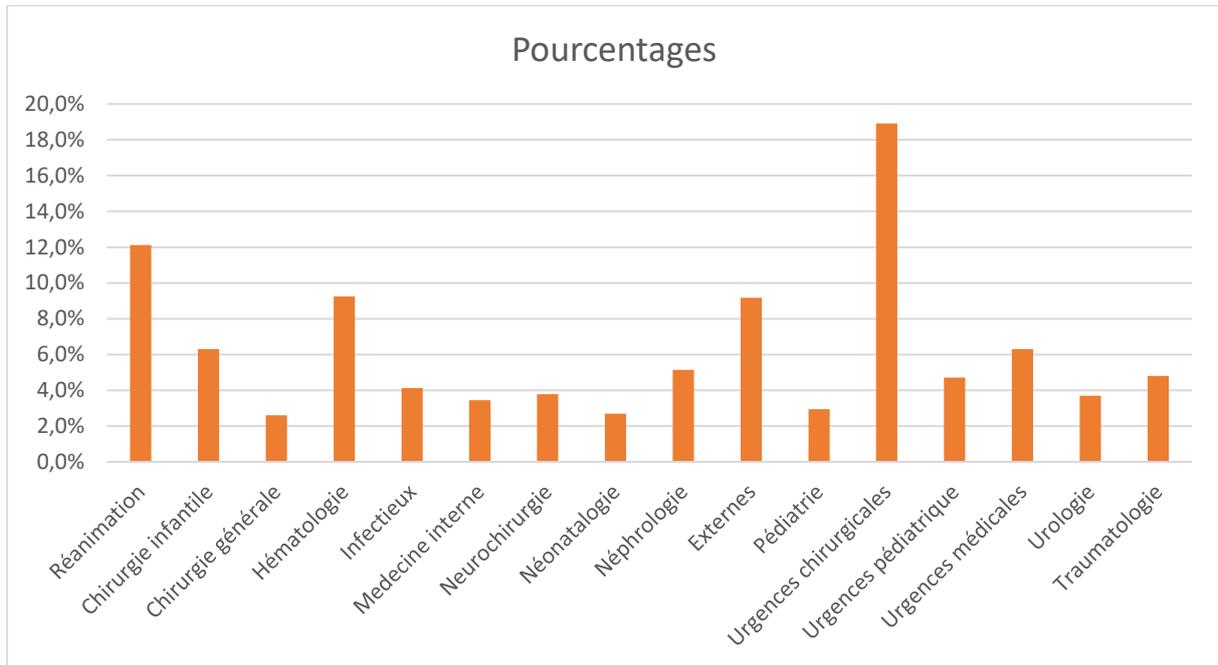


Figure 5: Distribution d'isolats du P a selon les services

**Interprétation :** Le *Pseudomonas aeruginosa* a été surtout isolé dans les services des urgences qui viennent en première position (25.2 %) suivis de service de réanimation (12.1 %) et de service d'hématologie (9.3 %).

1.6. Distribution des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe

Tableau 6: Distribution de P aeruginosa selon le sexe

Sexe	Nombre de patients	Pourcentage
Masculin	699	59%
Féminin	490	41%
Total général	1189	100%

$$\text{Sex-ratio} = 699/490 = 1.43$$

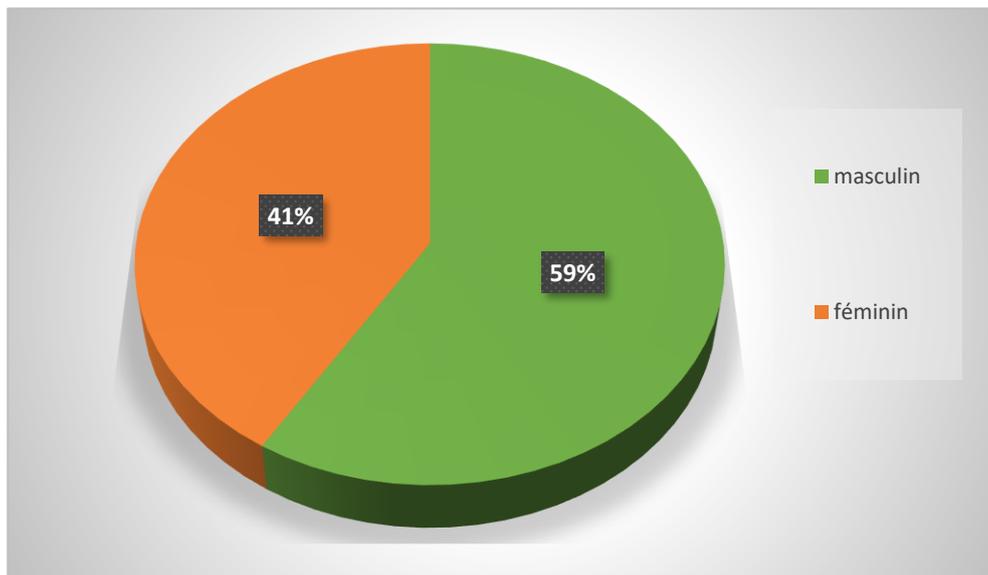


Figure 6: Distribution de P aeruginosa selon le sexe

**Interprétation :** La plupart des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées durant la période d'étude étaient issues de patients de sexe masculin.

## RESULTATS

### 2. Résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

#### 2.1. Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques de la famille des B-lactamines

##### 1. Résistance à la ticarcilline

Tableau 7: Résistance (R+) de P a à la ticarcilline

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Ticarcilline	55 %	45 %	100%
Nombre	654	535	1189

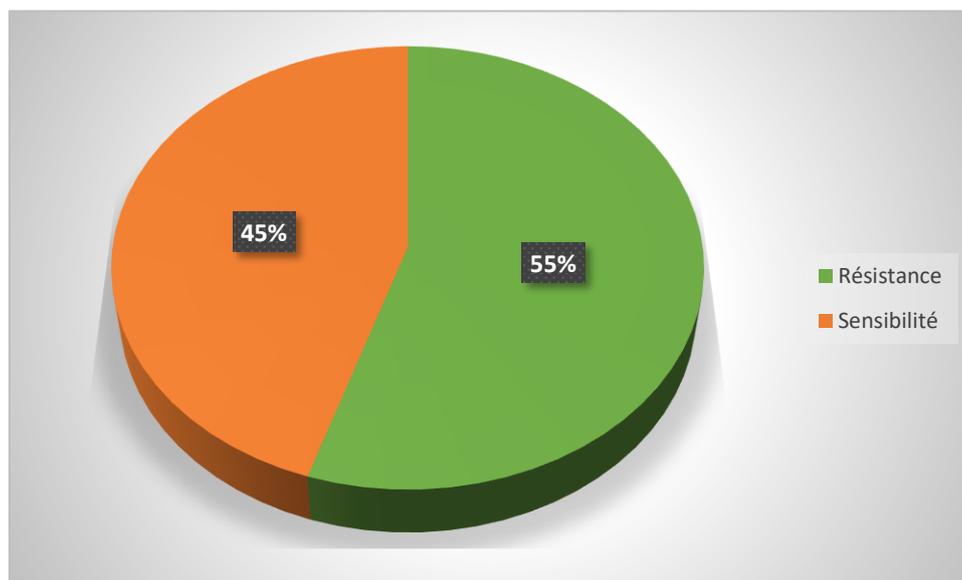


Figure 7: Pourcentage de la résistance (R+) de P a à la ticarcilline

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches testées durant l'étude, 55 % ont été résistantes à la ticarcilline alors que 45 % des souches étaient sensibles.

## RESULTATS

### 2. Résistance à la ticarcilline+ ac clavulanique

Tableau 8: Résistance(R+I) de P a à la ticarcilline + ac clavulanique

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Ticarcilline + ac clavulanique	66.6%	33.4%	100%
Nombre	792	397	1189

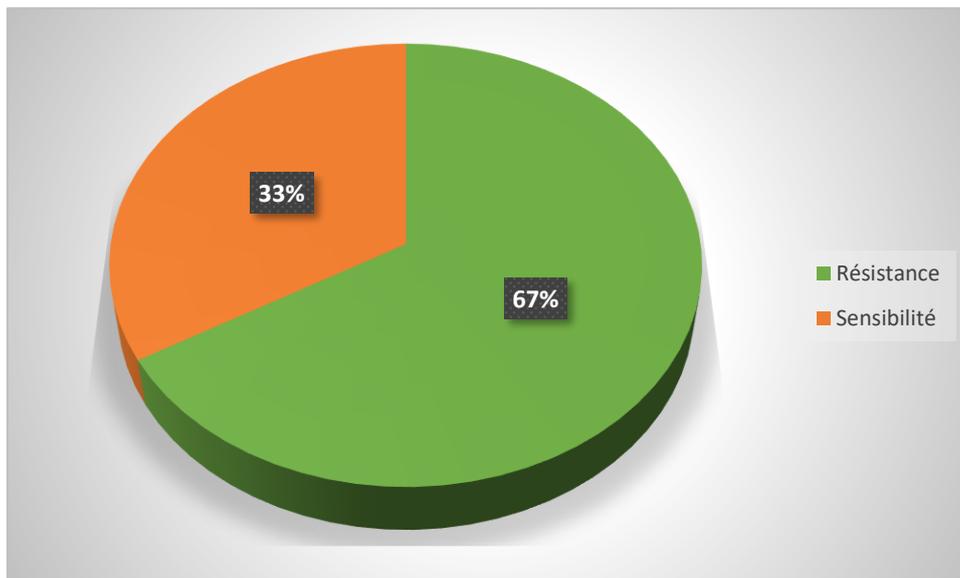


Figure 8: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la ticarcilline+ac clavulanique

**Interprétation :** Parmi les souches isolées, 66.6 % du total testées sont avérées résistantes à la ticarcilline +ac clavulanique alors que 33.4 % étaient sensibles.

## RESULTATS

### 3. Résistance à la pipéracilline

Tableau 9: Résistance(R+I) de P a à la pipéracilline

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Pipéracilline	26.6 %	73.4%	100%
Nombre	316	873	1189

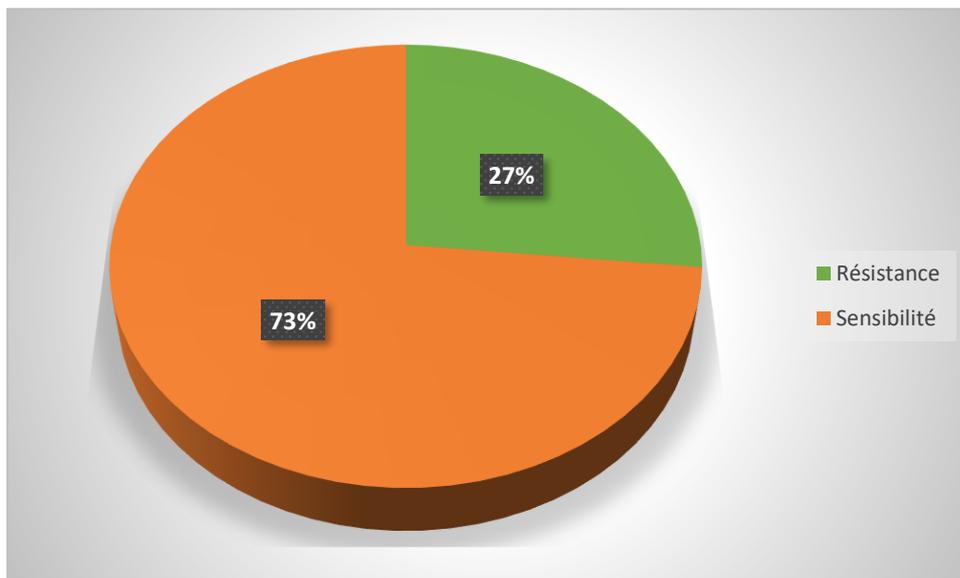


Figure 9: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la pipéracilline

**Interprétation :** Sur l'ensemble de souches de *P aeruginosa*, 26.6 % de la totalité testée pour pipéracilline ont été résistantes alors que 73.4 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 4. Résistance à la céftazidime

Tableau 10: Résistance(R+) de P a à la céftazidime

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Céftazidime	11.7 %	88.3 %	100 %
Nombre	139	1050	1189

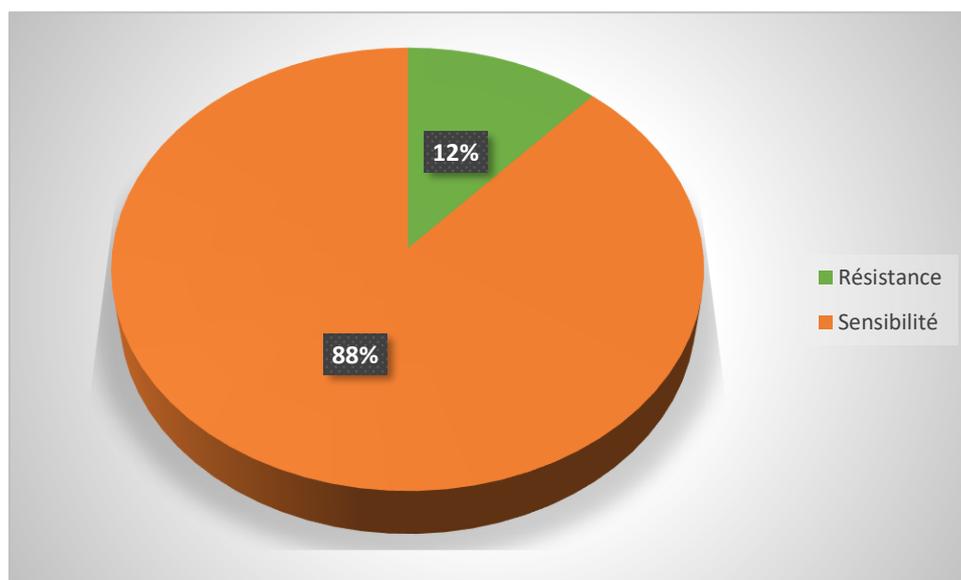


Figure 10: Pourcentage de la résistance(R+) de P a à la Céftazidime

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P. aeruginosa* testées durant l'étude, 11.7 % ont été résistantes à la céftazidime alors que 88.3 % sensibles.

## RESULTATS

### 5. Résistance à l'aztreonam

Tableau 11: Résistance(R+) de P a à l'aztreonam

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Aztreonam	34.7 %	65.3%	100%
Nombre	413	776	1189

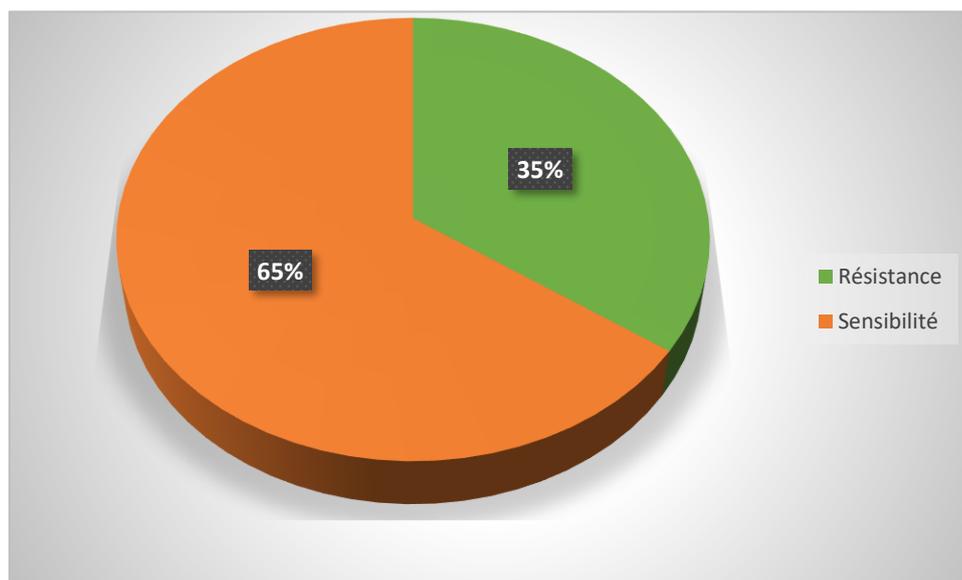


Figure 11: Pourcentage(R+) de la résistance de P a à l'aztreonam

**Interprétation :** Sur la totalité des souches de *P.aeruginosa* testées, 34.7 % sont avérées résistantes à l'aztreonam alors que 65.3 % ont été sensibles.

## 6. Résistance à l'imipénème

Tableau 12: Résistance (R+I) de P a à l'imipineme

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Imipineme	10.2 %	89.8%	100%
Nombre	121	1068	1189

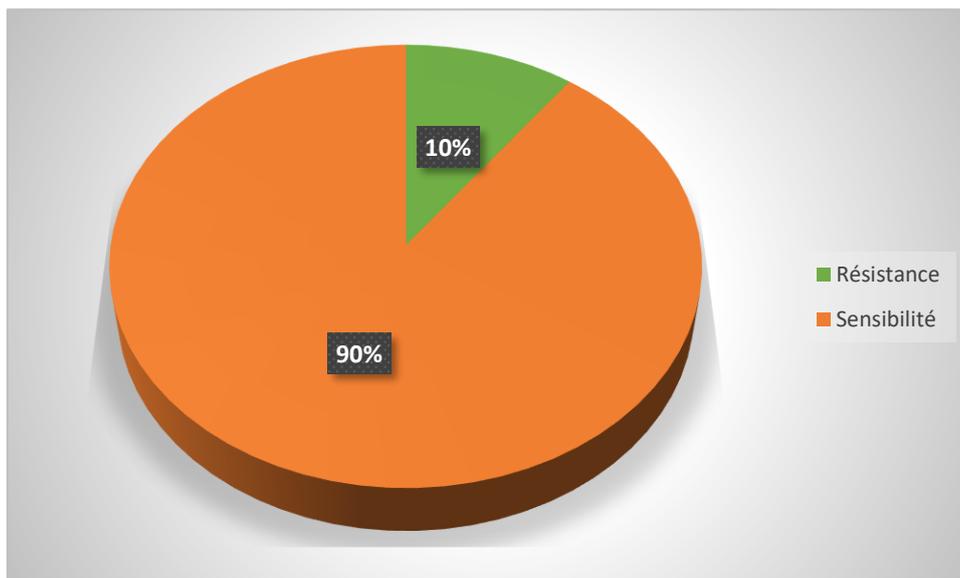


Figure 12 : Pourcentage de résistance(R+I) de P a à l'imipineme

**Interprétation :** Sur la totalité des souches de *P.aeruginosa* testées pour l'imipénème, 10.2 % ont été résistantes alors que 89.8 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 2.2.Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques de la famille des Aminositides

#### 1. Résistance à l'amikacine

Tableau 13 : Résistance(R+I) de P a à l'amikacine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Amikacine	7.9 %	92.1 %	100 %
Nombre	94	1095	1189

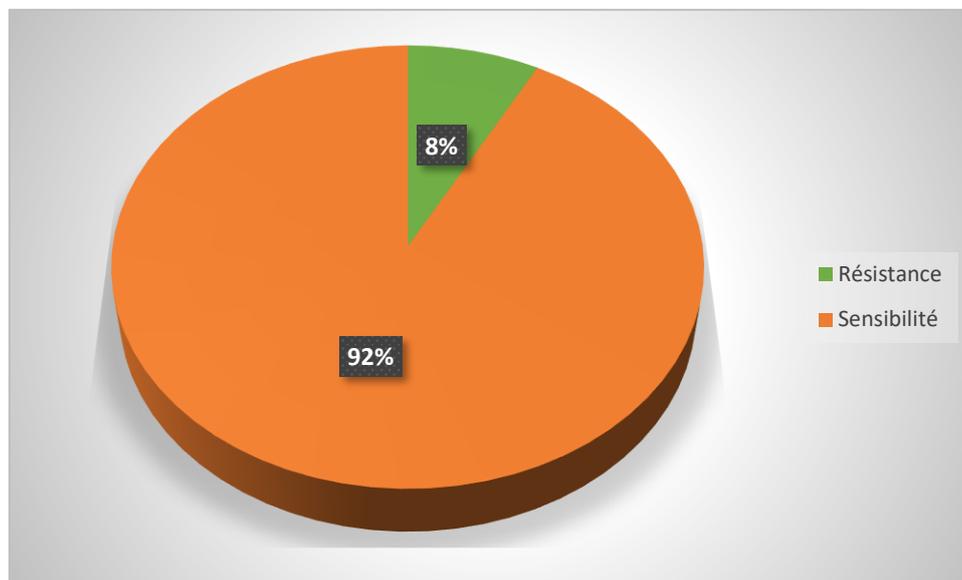


Figure 13: : Résistance (R+I) de P a à l'amikacine

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées, 7.9 % ont été résistantes à l'amikacine alors que 92.1 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 2. Résistance à la gentamycine

Tableau 14: Résistance(R+) de P a à la gentamycine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Gentamycine	11.4 %	88.6%	100%
Nombre	136	1053	1189

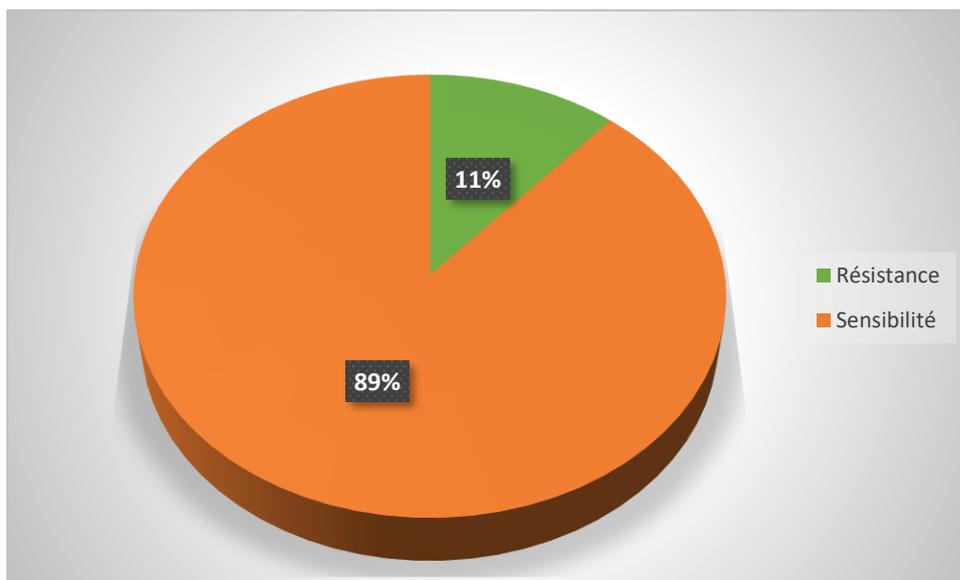


Figure 14 : Pourcentage de résistance(R+) de P a à la gentamycine

**Interprétation :** Un pourcentage de 11 % du total des souches de *P.aeruginosa* testées pour gentamycine ont été résistantes tandis que 89 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 3. Résistance à la tobramycine

Tableau 15: Résistance(R+) de P a à la tobramycine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Tobramycine	11.4%	88.6%	100%
Nombre	136	1053	1189

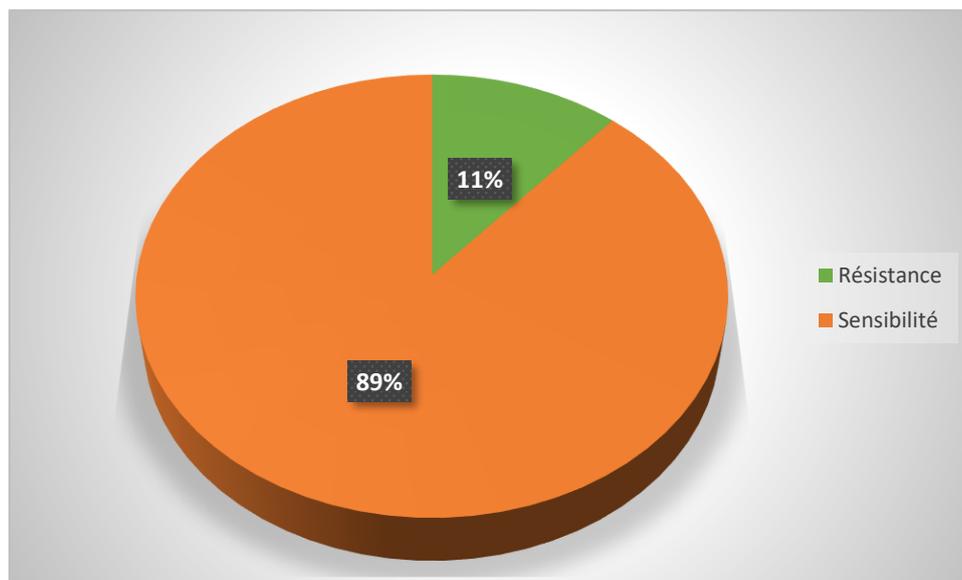


Figure 15: Pourcentage de la résistance(R+) de P a à la tobramycine

**Interprétation :** Sur la totalité des souches isolées de *P. aeruginosa*, 88.6 % du total testé pour tobramycine sont avérées sensibles et seulement 11.4 % sont avérées résistantes.

## RESULTATS

### 4. Résistance à la nétilmycine

Tableau 16 : Résistance(R+I) de P a la nétilmycine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Nétilmycine	13.3 %	86.7%	100%
Nombre	158	1031	1189

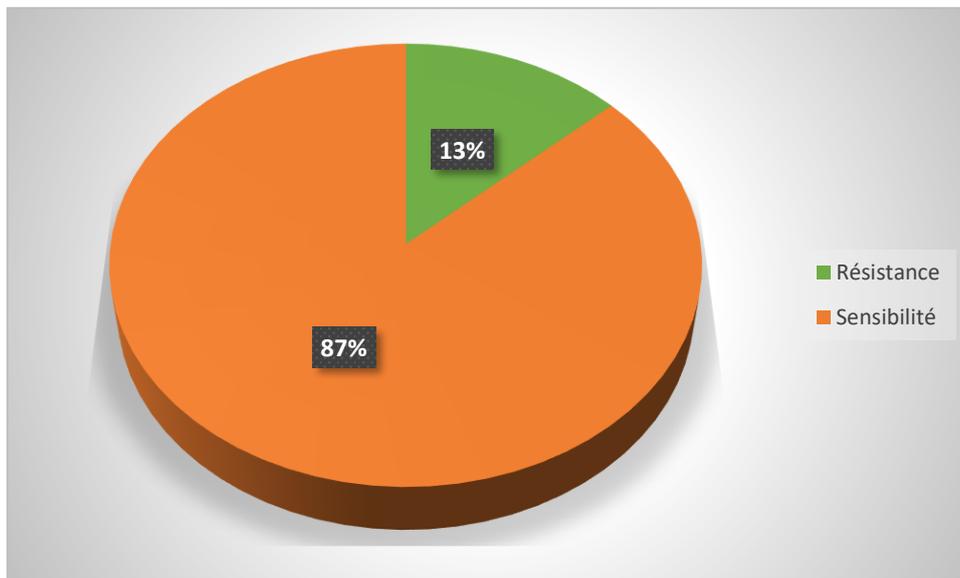


Figure 16: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a la nétilmycine

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées, 13.3 % ont été résistantes à la nétilmycine alors que 86.7 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 2.3.Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques de la famille des Fluoroquinolones

#### 1. Résistance à la ciprofloxacine

Tableau 17: Résistance(R+I) de P a à la ciprofloxacine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Ciprofloxacine	10 %	90 %	100%
Nombre	119	1070	1189

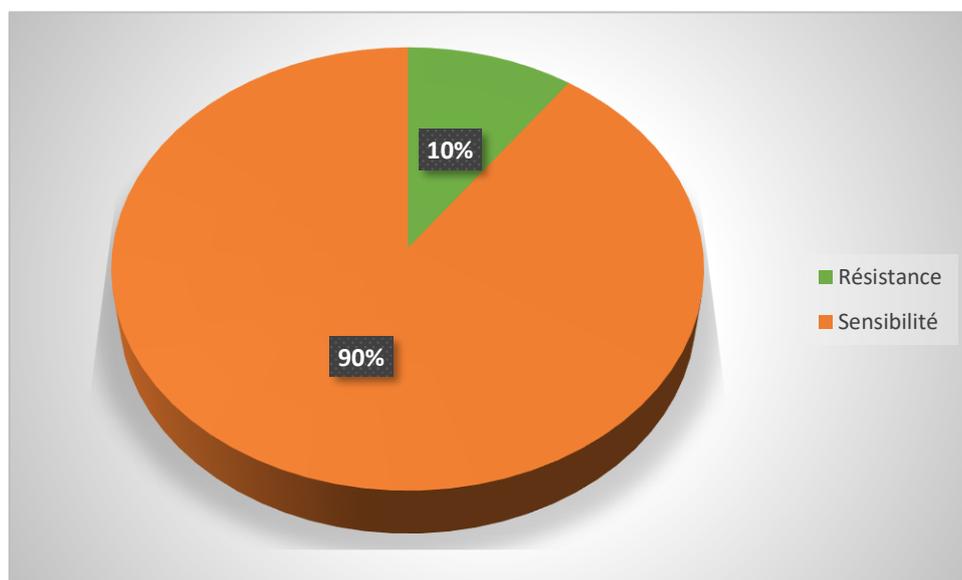


Figure 17: Pourcentage de la résistance(R+I) de P a à la ciprofloxacine

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées, 10% ont été résistantes à la ciprofloxacine alors que 90% ont été sensibles.

## RESULTATS

### 2. Résistance à la lévofloxacine

Tableau 18: Résistance(R+) de P a à la lévofloxacine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Lévofloxacine	11.2%	88.8%	100 %
Nombre	133	1056	1189

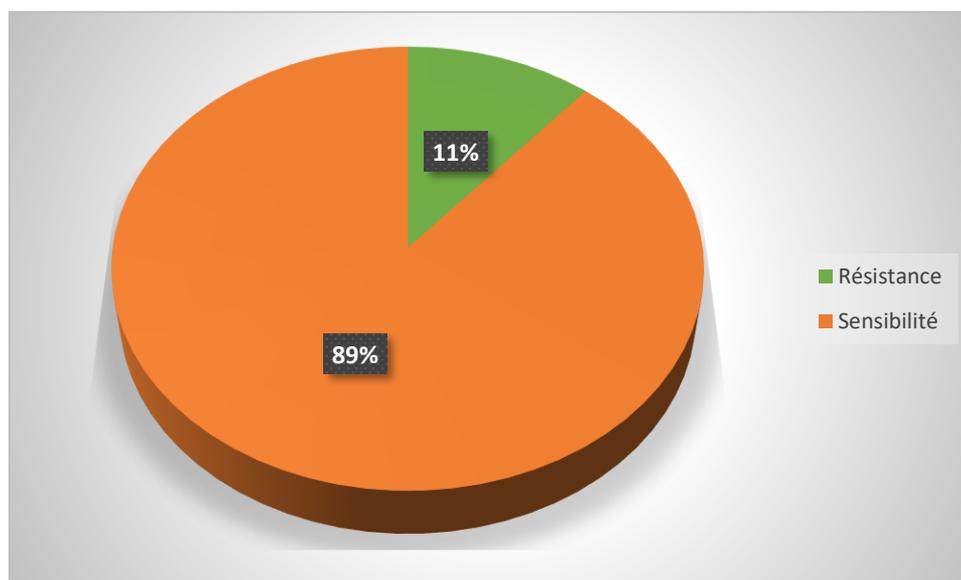


Figure 18: Pourcentage de la résistance(R+) de P a à la lévofloxacine

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées, 11.2 % ont été résistantes à la lévofloxacine tandis que 88.8 % ont été sensibles

## RESULTATS

### 2.4.Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la fosfomycine

Tableau 19: Résistance (R+) de P a à la fosfomycine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Fosfomycine	36.8 %	63.2 %	100 %
Nombre	438	751	1189

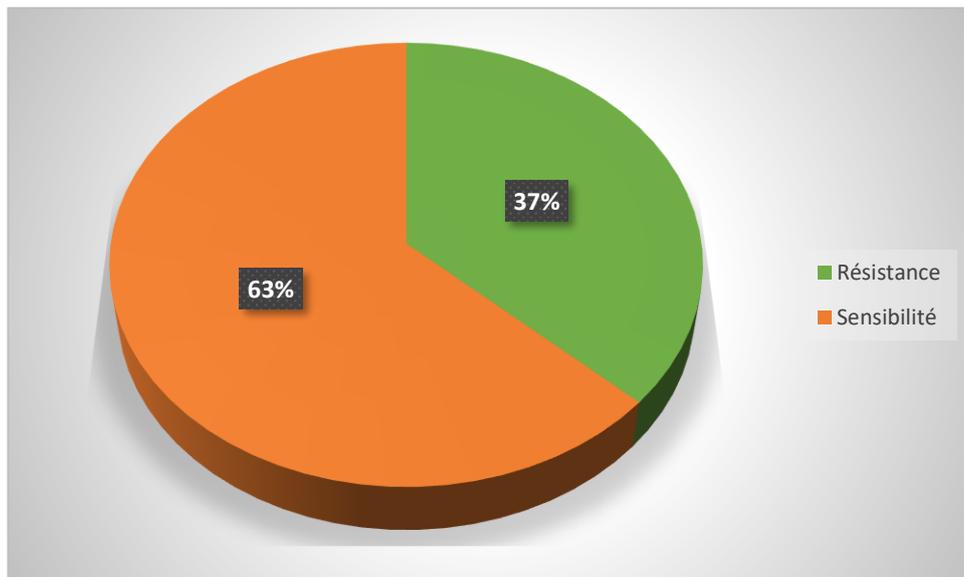


Figure 19: Pourcentage de la résistance(R+) de P a à la fosfomycine

**Interprétation :** Un taux de 36.8 % de l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées pour la fosfomycine sont avérées résistantes alors que 63.2 % ont été sensibles.

## RESULTATS

### 2.5.Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la colistine

Tableau 20 : Résistance (R+) de P a à la colistine

Antibiotique	Pourcentage de souches résistances	Pourcentage de souches sensibles	Total
Colistine	0.5 %	99.5 %	100 %
Nombre	6	1183	1189

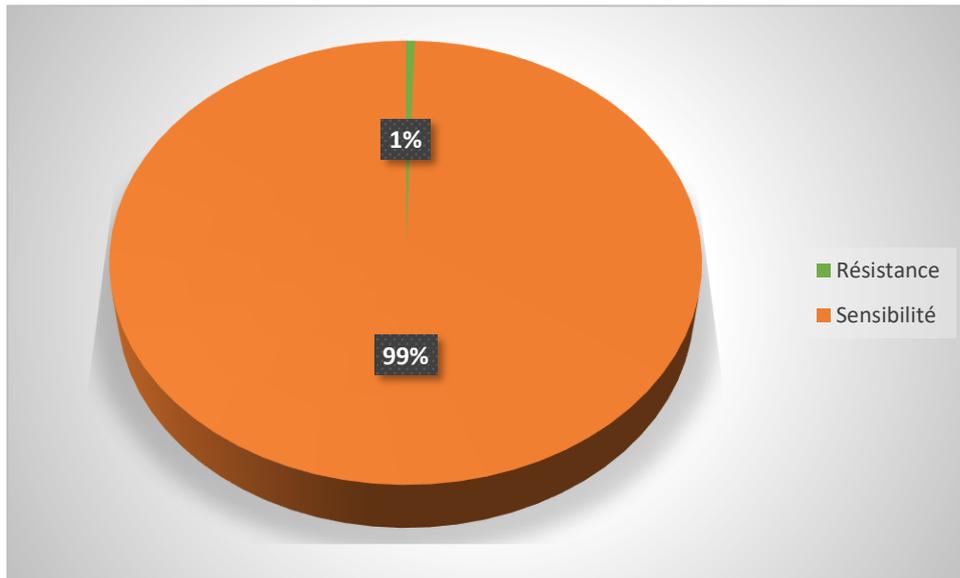


Figure 20: Pourcentage de la résistance(R+) de P a à la fosfomycine

**Interprétation :** Sur l'ensemble des souches de *P.aeruginosa* testées, 0.5 % ont été résistantes à la colistine alors que 99.5 % ont été sensibles.

### 3. Evolution de la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques durant la période d'étude

#### 3.1. Evolution de la résistance aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (en %)

Tableau 21: Evolution de la résistance aux Bêtalactamines

Année ATB	2015	2016	2017	2018	2019
TIC	64,7	60,3	47	57,9	46,5
TCC	86,7	66,7	57,8	63,3	41
ATM	36,9	38	30,3	31,6	39,4
PIP	31,5	20,7	23,4	29,9	29,4
CAZ	16,1	8	6,3	8,4	20,3
IPM	14,4	8,8	4,4	9	21,1

## RESULTATS

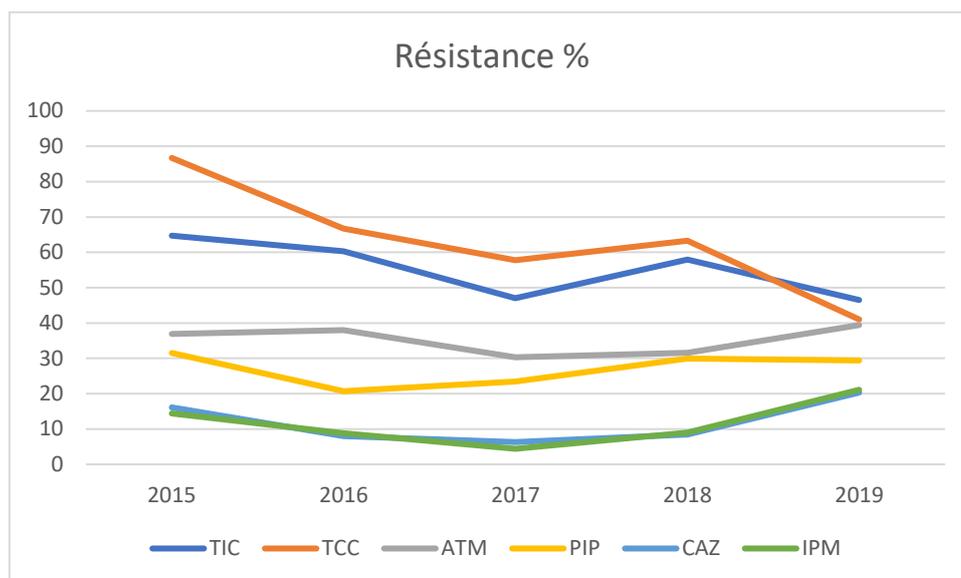


Figure 21: Evolution de la résistance aux bêta-lactamines

**Interprétation :** L'évolution de la résistance de la céftazidime et de l'imipénème se superposent parfaitement au fil des cinq années. Les autres, ayant des évolutions différentes, se rencontrent presque dans un point commun vers l'année 2019.

### 3.2. Evolution de la résistance aux aminosides (en %)

Tableau 22: Evolution de la résistance aux aminosides

ATB \ Année	2015	2016	2017	2018	2019
GEN	5,9	4,8	12,8	8,4	21,2
TOB	19,9	9,6	7,9	4,6	16,2
AMK	8,2	1,7	3,6	6,6	14,8

## RESULTATS

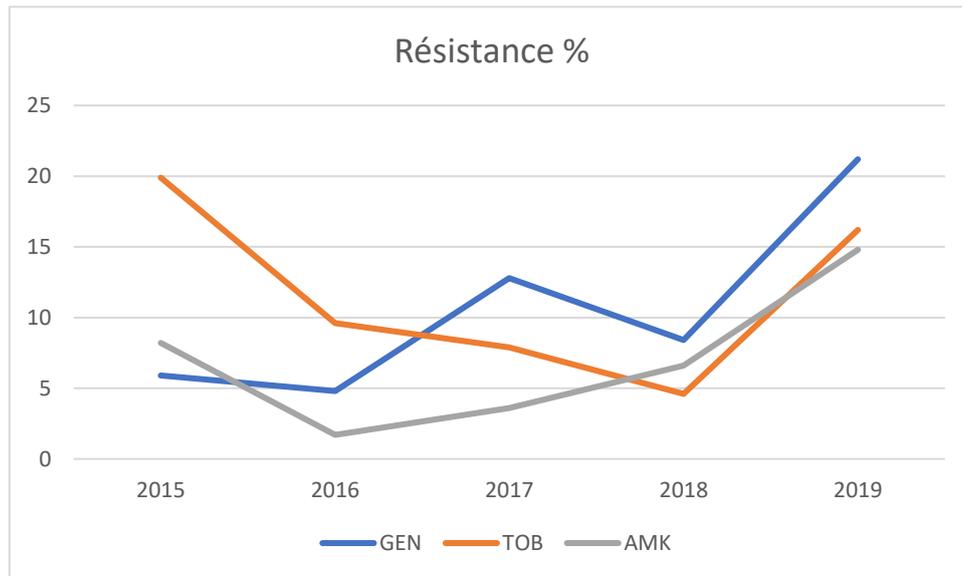


Figure 22: Evolution de la résistance aux aminosides

**Interprétation :** Les trois évolutions des trois aminosides testés finissent par une tendance augmentée vers l'année 2019.

### 3.3. Evolution de la résistance aux fluoroquinolones (en %)

Tableau 23: Evolution de la résistance aux fluoroquinolones

Année \ ATB	2015	2016	2017	2018	2019
CIP	12,8	5	7,5	6,8	20,4
LFX	13,3	7,1	11	8,2	12,7

## RESULTATS

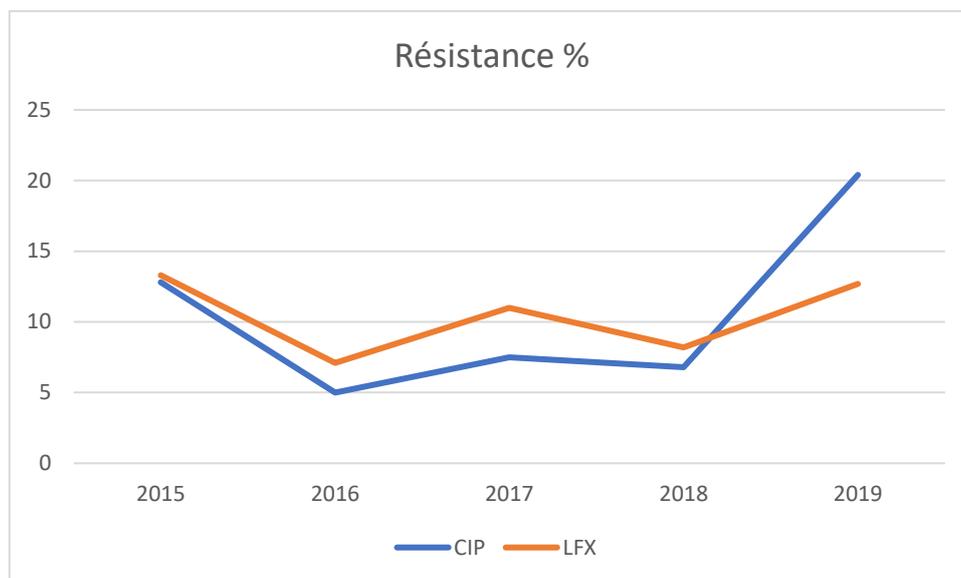


Figure 23: Evolution de la résistance aux fluoroquinolones

**Interprétation :** Les évolutions des deux fluoroquinolones varient de la même façon. De 2015 à 2018, La résistance à la lévofloxacine était plus grande à celle de la ciprofloxacine. A l'année 2019, l'évolution de la résistance à la ciprofloxacine a connu une grande augmentation et dépasse celle de la lévofloxacine.

### 3.4.Evolution de la résistance à la colistine

Tableau 24: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la colistine

Années	2015	2016	2017	2018	2019
Taux de résistance %	0	2.5	0	0	0

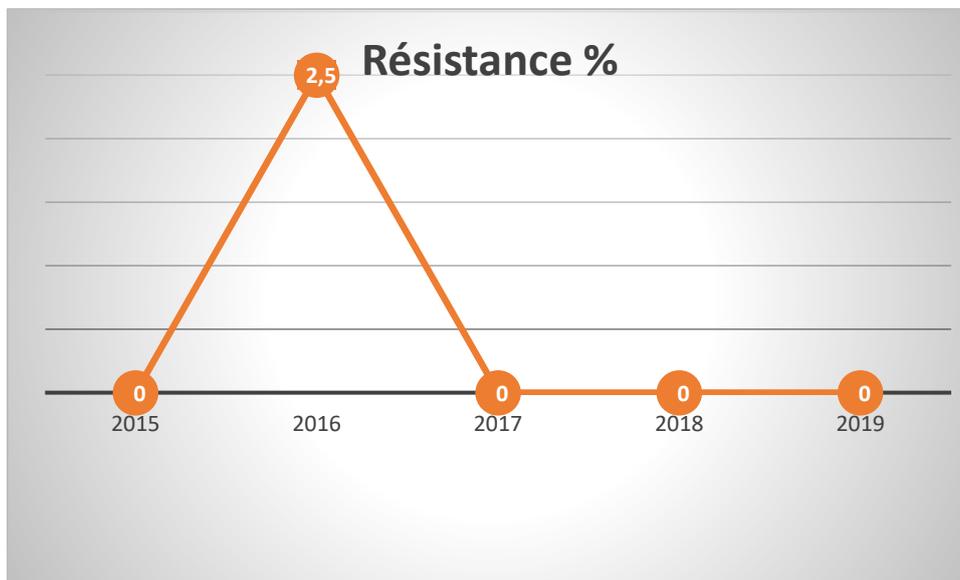


Figure 24: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la colistine

**Interprétation :** La colistine représente l'antibiotique auquel le *Pseudomonas aeruginosa* est très sensible avec des taux de résistance de 0%, l'exception est faite en 2016 avec un taux de résistance de 2.5%.

### 3.5. Evolution de la résistance à la fosfomycine

Tableau 25: Evolution de la résistance de Pseudomonas aeruginosa à la fosfomycine

Années	2015	2016	2017	2018	2019
Taux de résistance %	39.1	51.7	36.5	8.6	29.6

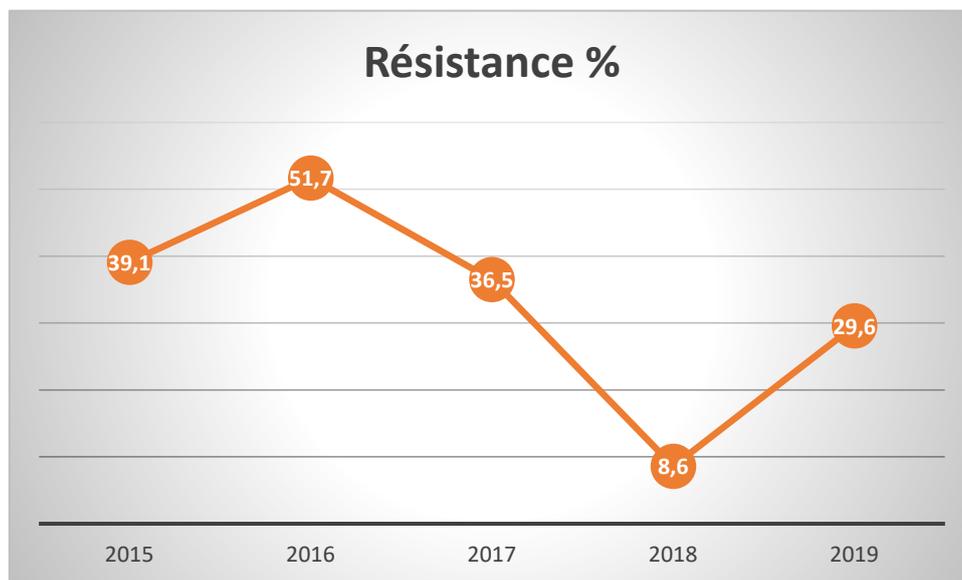


Figure 25: Evolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la fosfomycine

**Interprétation :** Le *pseudomonas aeruginosa* a présenté en 2016 le taux de résistance le plus élevé à la fosfomycine et qui est de 51.7 % alors que le taux de résistance le plus faible a été enregistré en 2018 et qui est de 8.6 %.

## RESULTATS

### 4. Evolution de souches de *Pseudomonas aeruginosa* productrices de BLSE durant les 5 ans d'étude

Tableau 26 : Evolution de la résistance(R+I) pour les BLSE durant les 5 ans d'étude.

Année	Résistance %
2015	0
2016	2,6
2017	7,1
2018	15,4
2019	9,5

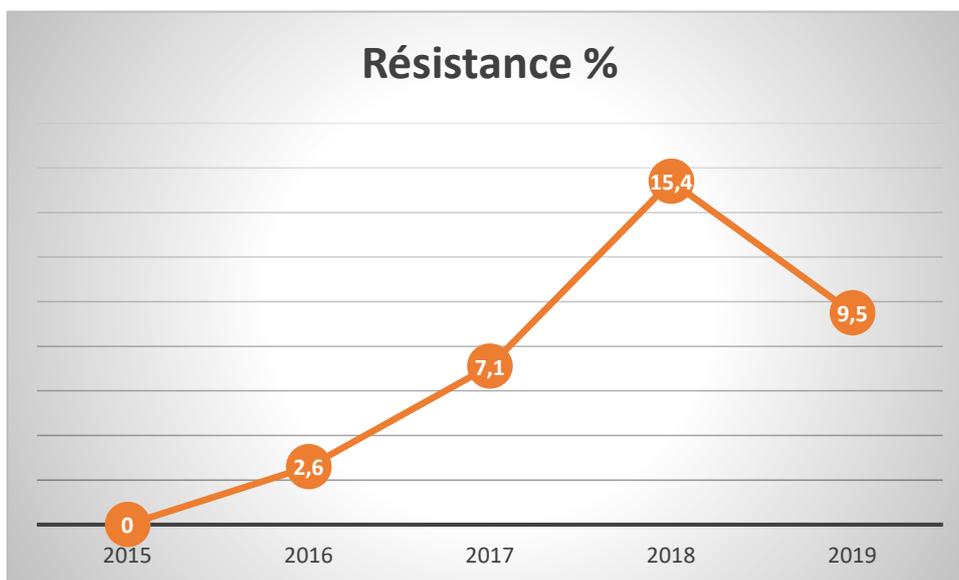


Figure 26: Evolution de la résistance(R+I) pour les BLSE durant les 5 ans d'étude.

**Interprétation :** Le taux des souches de *Pseudomonas aeruginosa* productrices de BLSE a connu une augmentation en passant de 0 % en 2015 à un pic de 15.4 % en 2018.

# DISCUSSION

## DISCUSSION

- **Difficultés rencontrées**

Le principal obstacle rencontré lors de la réalisation de notre étude était le manque de données, en particulier l'absence pour certaines souches de renseignements concernant le service de provenance et ou le type de prélèvement. Ces derniers ont été classés dans autre.

- **Discussion**

Notre travail avait comme objectif principal l'évaluation de l'épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que l'étude de sa résistance aux antibiotiques au CHU Nedir Mohamed de Tizi-ouzou et son caractère opportuniste en milieu hospitalier qui crée de multiples infections nosocomiales en plus de l'orientation de l'antibiothérapie probabiliste. Pour atteindre cet objectif, nous avons mené une étude descriptive, rétrospective, durant les cinq dernières années (de 2015 à 2019).

D'après les résultats de notre étude, *Pseudomonas aeruginosa* occupe une place importante parmi les germes les plus isolés au niveau du laboratoire de Microbiologie du CHU du fait qu'il se positionne en cinquième place avec un taux de 6 % du total des germes isolés ce qui justifie l'importance du suivi de l'évolution de la fréquence d'isolement de cette bactérie.

Le nombre de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au niveau du CHU TO a constaté une évolution en plateau de 2015 (18%) à 2016 (19%) suivi d'un pic remarquable de 26 % en 2017 pour revenir enfin au même plateau qu'avant de 2018 (18%) à 2019 (19%).

Le diagnostic de *Pseudomonas aeruginosa* se fait sur plusieurs types de prélèvement : pus, urines, LCR, sang, prélèvements broncho-pulmonaires et ORL. La plupart des souches ont été principalement isolées à partir des prélèvements de pus avec un taux de 47.3 %. Ce pourcentage important est expliqué par le fait que cette bactérie nosocomiale affecte les grands brûlés à cause de l'altération de la barrière physique que constitue la peau et elle représente également une bactérie qui contamine très souvent les plaies opératoires. *Pseudomonas aeruginosa* a été aussi isolé à partir des urines en deuxième position avec un taux de 18.2 %, cette fréquence d'isolement à partir des urines est due à la capacité de ce germe de former des biofilms sur l'instrumentation du système urinaire. Les prélèvements broncho-pulmonaires ont représenté un taux de 12.8 %. Ces derniers se réalisent en cas des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), les Pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et la mucoviscidose.

## DISCUSSION

La comparaison de nos résultats à ceux d'une étude réalisée au niveau de la faculté de médecine et de pharmacie -Rabat durant l'année 2016 et qui a montré des pourcentages d'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* de 27.1 % à partir des prélèvements de pus, 24.5 % (Broncho-pulmonaire) et 17.9 % (urines), on remarque que pour les prélèvements d'urines et de pus, notre étude a marqué des taux plus élevés par rapport à ceux notés dans l'étude de la faculté de Rabat tandis que pour les prélèvements broncho-pulmonaires le taux d'isolement était nettement plus élevé dans cette dernière et qui représente presque le double du pourcentage trouvé dans notre étude.

A partir des données de notre étude, on trouve que le service le plus touché est celui des urgences chirurgicales ( 18.9 %) suivi du service de réanimation ( 12.1 %) puis le service d'hématologie ( 9.3 % ), ce qui prouve que *Pseudomonas aeruginosa* est un germe nosocomial rencontré en milieu hospitalier surtout chez les patients avec rupture des barrières mécaniques cutanéomuqueuses (Services des urgences chirurgicales), chez les hospitalisés traités par des dispositifs invasifs (Service de réanimation) et chez les immunodéprimés (Service d'hématologie). Par contre, les services les plus touchés par le *Pseudomonas aeruginosa* dans l'étude faite au niveau de la faculté de médecine et de pharmacie -Rabat à l'année 2016 sont le service de réanimation (35.1 %), le service de chirurgie (10.6 %) et le service de consultation externe (10.6 %).

Toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au laboratoire de microbiologie du CHU Tizi Ouzou ont fait l'objet d'un antibiogramme en testant quatorze antibiotiques et cela selon les recommandations du réseau Algérien de la surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques.

Durant la période d'étude, *Pseudomonas aeruginosa* a présenté une résistance multiple à plusieurs antibiotiques. Pour la famille des bêtalactamines, l'association ticarcilline/acide clavulanique constitue la molécule vis-à-vis de laquelle le *Pseudomonas aeruginosa* a été le plus résistant avec un pourcentage de 66.6 % suivi respectivement par la ticarcilline (55 %), l'aztreonam (34.7 %), la pipéracilline (26.6 %), la céftazidime (11.7 %) dont la résistance peut être due à la production des Beta-lactamases à spectre élargi et enfin l'imipénème (10.2 %). Par comparaison aux résultats publiés par le réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques pour l'année 2018 qui a trouvé les taux de résistance suivants pour les molécules de la famille des Bêta-lactamines : ticarcilline (48.3 %), ticarcilline+ac clavulanique (49.9 % ), l'aztreonam (10.7%), la pipéracilline (26.3 %), la céftazidime ( 17.2%) et enfin

## DISCUSSION

l'imipenème (15.8%), on remarque des taux élevés de résistance pour notre étude sauf pour la céftazidime et l'imipenème .

La résistance à la fosfomycine était de 36.8 % pour notre étude alors qu'elle était de 41.18 % selon les résultats du réseau Algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Dans la famille des aminosides, quatre antibiotiques sont testés : la nétilmycine qui a présenté le plus grand taux de résistance (13.3 %), la gentamycine et la tobramycine avec un taux de 11.4 % pour les deux antibiotiques et enfin l'amikacine avec un faible pourcentage de 7.9 %.

Nos résultats se superposent à ceux du réseau Algérien de surveillance de la résistance durant l'année 2018 testant la résistance aux aminosides, les taux étaient : Nétilmycine (11.8 %), gentamycine (18.7 %), tobramycine (10.7 %), l'amikacine (6.8 %). La résistance à la famille des aminosides peut être enzymatique ou non enzymatiques par imperméabilité.

Pour la famille des fluoroquinolones, la ciprofloxacine a présenté un taux de résistance de 10 % et la lévofloxacine avec un pourcentage de 11.2 % ; ces résultats se rapprochent de ceux enregistrés par le réseau Algérien de surveillance de la résistance et qui ont été comme suit : Ciprofloxacine (11.4 %), lévofloxacine (14.4 %). La résistance aux fluoroquinolones chez *Pseudomonas aeruginosa* est due soit à la présence de mutation ou bien à la surexpression de systèmes d'efflux.

Parmi tous les antibiotiques testés, la colistine représente la molécule vis-à-vis de laquelle le *Pseudomonas aeruginosa* a présenté le plus faible taux de résistance et qui est seulement de 0.5 %, ce taux est un peu plus élevé dans les résultats du réseau Algérien de surveillance de la résistance et qui est de 2.4 %.

L'évolution de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques testés dans notre étude était différente d'une famille à l'autre. Pour la famille des bêtalactamines, la chose la plus remarquable était la superposition des graphes de la céftazidime et de l'imipenème représentant la résistance la plus basse tandis que la résistance la plus grande était pour la ticarcilline associée à l'acide clavulanique dont l'évolution était semblable à celle de la ticacilline.

Pour les aminosides, l'évolution de la résistance des molécules testées a marqué une diminution notable à l'année 2018 suivie d'une augmentation vers l'année 2019.

La ciprofloxacine et la lévofloxacine avaient presque la même évolution de la résistance. De 2015 à 2018, *Pseudomonas aeruginosa* était plus résistant à la lévofloxacine alors qu'à la fin

## DISCUSSION

de 2018 à 2019, la résistance à la ciprofloxacine est devenue plus grande que celle de la lévofloxacine.

En étudiant l'évolution de la résistance des deux antibiotiques restants, on trouve que la fosfomycine a connu un pic minimal remarquable à l'année 2018 alors que l'évolution de la colistine était toujours nulle sauf pour l'année 2016 marquant une valeur de 2.5 %.

Pour ce qui est de la production des BLSE par le *Pseudomonas aeruginosa*, elle a connu une augmentation durant la période d'étude en passant de 0% en 2015 à un pic de 15.4% en 2018.

# RECOMMENDATIONS

## RECOMMANDATIONS

Le laboratoire de Microbiologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou a toujours joué un rôle plus qu'important dans l'étude de l'épidémiologie et de la résistance des différentes espèces bactériennes à caractère opportuniste qui causent de multiples infections en milieu hospitalier ainsi on prévient leur dissémination et on réduit leur gravité en orientant l'antibiothérapie probabiliste donnant comme résultats une réduction de couts de la prise en charge hospitalière et de la morbidité et/ ou la mortalité en milieu hospitalier.

Comme mesures préventifs, on peut recommander :

- Appliquer des mesures d'hygiène rigoureuses (hygiène des mains, utilisation des solutions hydroalcooliques...)
- Utiliser du matériel médical stériles ou à usage unique.
- Détecter les situations à risque et d'épidémies.
- Détection des patients porteurs de germes multirésistants et mise en place des protocoles pour la prise en charge des situations de colonisation à des germes multirésistants et des situations épidémiques.
- Encadrement de la prescription d'antibiotiques et création des guides de bons pratiques.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue ces dernières années un problème majeur de santé publique , en effet, plusieurs bactéries ont développé des résistance à un grand nombre d'antibiotiques aboutissant ainsi dans certaines situations à des impasses thérapeutiques surtout en milieu hospitalier dont l'exemple type est le *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui nous a incité à faire cette étude au niveau du CHU de Tizi Ouzou dont l'objectif était d'évaluer la fréquence d'isolement de ce germe ainsi que de surveiller sa résistance aux antibiotiques .

Les résultats de notre étude ont montré que *Pseudomonas aeruginosa* occupe une place importante parmi les germes les plus isolés au CHU de Tizi Ouzou. Cette bactérie a présenté des taux de résistance aux antibiotiques qui sont relativement bas chose qui est satisfaisante tandis que l'étude de l'évolution de cette résistance sur la période d'étude a démontré une ascension ces dernières années, de ce fait, il faut instaurer une surveillance et un suivi continu de la résistance de ce germe aux antibiotique afin de mettre en place les mesures nécessaires permettant de prévenir la dissémination des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes au sein des services hospitaliers.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] <https://www.em-consulte.com/en/article/660151>
- [2] Eyquem, A, J Alouf, L. Montagnier. *Traité de microbiologie clinique : Deuxièmes mises à jour et compléments*. 2000 : Piccin.
- [3] Mérens A, JP, Bargues L, Cavallo JD. Infections à *Pseudomonas aeruginosa* : EMC-Maladies infectieuses, 2013 : p. 10(1) :1-18.
- [4] N Cabrolier, JL., X Bertrand. Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa* : *Journal des Anti-infectieux*, 2014 : p. 8-12.
- [5] Danielle CLAVE, FICHE TECHNIQUE : *Pseudomonas aeruginosa*. 2011.
- [6] Anis Ben Haj Khalifa, Didier Moissenet, Hoang Vu Thien, Mohamed Khedher , Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : Mécanismes et modes de régulation, 2011 :p.393-403.
- [7] Sophie de Bentzmann, PP, *Pseudomonas aeruginosa* : une virulence complexe. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435) : p. 73-81.
- [8] M VERON. *Biologie de Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine et maladies Infectieuses*, 1983. 13(6) : p. 352-356.
- [9] Rolsma, S, DW Frank, JT Barbieri. 5 - *Pseudomonas aeruginosa* toxins, in *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins (Fourth Edition)*, J.A.L.R. Popoff, Editor. 2015, Academic Press: Boston. p. 133-160.
- [10] Wu, W, et al. Chapter 41 - *Pseudomonas aeruginosa*, in *Molecular Medical Microbiology (Second Edition)*, Y.-W.T.S.L.P. Schwartzman, Editor. 2015, Academic Press: Boston. p. 753-767.
- [11] Anis Ben Haj Khalifa, DM, Hoang Vu Thien, Mohamed Kherdher. Facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. *Annales de Biologie Clinique*, 2011. 69(4) : p. 288-307.
- [12] al, N.J.e. The Multiple Signaling Systems Regulating Virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2012 76 (1): p. 46– 65.
- [13] James A. Driscoll, S.L.B.a.M.H.K. The Epidemiology, Pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections.2007. 67 (3): p. 351-368
- [14] Ruimy, R., A Andremont. Quorum-sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition. *Réanimation*, 2004. 13(3): p. 176-184.
- [15] Evelina Papaioannou, P.D.U.a.W.J.Q. Choosing an Appropriate Infection Model to Study Quorum Sensing Inhibition in *Pseudomonas* Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013. 14: p. 19309-19340.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [16] S. Elsen et coll. A Type III Secretion Negative Clinical Strain of *Pseudomonas aeruginosa* Employs a Two-Partner Secreted Exolysin to Induce Hemorrhagic Pneumonia. *Cell Host Microbe*, février 2014, vol 15(2), pp. 164-76
- [17] A Lepape. Épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2003. 22(6) : p. 520-522.
- [18] Dayane Otero Rodrigues, R.C.C., Paulo P Gontijo Filho. Ventilator- Associated Pneumonia (VAP) caused by Multidrug-Resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* vs. other microorganisms at an adult clinical-surgical intensive care unit in a Brazilian University Hospital: Risk factors and outcomes. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2009. 1(10) : p. 432-437.
- [19] B Junga, MS, G Chanquesa, P Couroublea, M Cissea, P.-F. Perrigaulta, H Jean-Pierreb, J.-J. Eledjama, S Jabera. Pneumonies acquises sous ventilation mécanique : suivez les recommandations. *Annales Françaises d'Anesthésie et de réanimation* 2007. 26 p. 844–849.
- [20] Shigeki Fujitani, M, PhD; Hsin-Yun Sun, MD; Victor L Yu, MD; and Jeremy A. Weingarten, MD, FCCP Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa* Part I: Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Source. 2011. 139(4): p. 909-919.
- [21] al., G e. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease : characterization and risk factors. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 14(103).
- [22] LE Nicolle, A.C.G.C. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005. 16(6): p. 349-360.
- [23] Stephanie J Cole, A.R.R., Mona W Orr, Sara B Linden, Vincent T. Lee, Catheter-Associated Urinary Tract Infection by *Pseudomonas aeruginosa* Is Mediated by Exopolysaccharide-Independent Biofilms. *Infection and Immunity* 2014 82 (5): p. 2048 – 2058
- [24] Rahul Mittal, SA, Saroj Sharma, Sanjay Chhibber, Kusum Harjai. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *Journal of Infection and Public Health* 2009. 2: p. 101—111.
- [25] Zorana Djordjevic, M.M.F, Ziva Zivic, Veroljub Markovic, Slobodan M, Jankovic. Nosocomial urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species: Sensitivity to antibiotics and risk factors. *American Journal of Infection Control* 2013. 41 p. 1182-1187.
- [26] D Elkharrat, LA., F Benhamou, A Dray, J Grenet, A Le Corre. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France, in *Les infections urinaires*. 2007, Springer Paris. p. 1-20.
- [27] Saaiq M, AS, Zaib MS. *World J Plast Surg*, Burn Wound Infections and Antibiotic Susceptibility Patterns at Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad, Pakistan. 2015. 4(1): p. 9-15.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [28] Evelina Papaioannou, P.D.U.a.W.J.Q. Choosing an Appropriate Infection Model to Study Quorum Sensing Inhibition in Pseudomonas Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013. 14: p. 19103-19114.
- [29] Hamid Karimi Estahbanati, P.P.K., Fahimeh Ghanaatpisheh. Frequency of Pseudomonas aeruginosa serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. *Burns* 2002. 28 p. 340–348.
- [30] Jefferson Lessa Soares de Macedo, J.B.S. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2005.100(5).
- [31] Tancrede Bohin, E. PSEUDOMONAS ET INFECTIONS CUTANÉES. *La Presse thermale et climatique*, 2002.139: p. 20-24.
- [32] al, Ae. Drug resistance profile and biofilm forming potential of Pseudomonas aeruginosa isolated from contact lenses in Karachi-Pakistan. *BMC Ophthalmology* 2013 13(57) : p. 1-6.
- [33] B Veber, Infections inhabituelles à Pseudomonas aeruginosa. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2003. 22(6) : p. 539-543.
- [34] O. Dauwalder ; Corrections : Olivier Dauwalder, Sophie Mignard, *Cour de Pseudomonas aeruginosa. Microbiologie DCEM1 faculté Lion sude.*
- [35] C Lilet ; J Bourdon ; B Toma ; N Marchal e, C Balbastre (1983). *Bactériologie médicale et vétérinaire- systématique bactérienne ; Edition DOIN. PP 150-190.*
- [36] atb-mini-tourcoing.pdf [Internet]. <http://www.infectio-lille.com>
- [37] OMS. ATC/DDD Index 2017. Consulté le [11/12/2017]. Disponible sur : [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- [37] K. Jebblaoui, *Notion de résistance bactérienne* ,2017.
- [38] Francois J, Chomarat M, Weber M, Gerard A. De L'antibiogramme à la prescription. *BIOMERIEUX*, 2ème édition, 2003 : p8-p22
- [39] LE MINOR L, VERON M. *Bactériologie Médicale*, 1989, Flammarion : 1107 p.
- [40] Yala D, Merad AS., Mohamedi D, Ouar Korichi MN. *Médecine du Maghreb* 2001, n°91 : p5-12
- [41] Cattoir V. Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines. In : *ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E* 2ème édition, 2006 : P349-3644.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [42] Adam F, Drouillard I. Sulfamides et associations. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*,8-004-A-10, 2003 :9 p.
- [43] Goldstein F. Sulfamides et triméthoprime In : *ANTIBIOGRAMME COURVALAIN*. P, LECLERCQ. R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 : P341-348
- [44] Bryskier A. Fluoroquinolones (II). Usage en thérapeutique et tolérance. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-004-B-11, 1999 :14 p.
- [45] Poyart C. Tétracyclines. In: *ANTIBIOGRAMME COURVALAIN*.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006: P325-334
- [46] Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2005;11 Suppl 4:17-32.
- [47] Bedos JP. Stratégies thérapeutiques dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. 30 juill 2010
- [48] B.Veber, Infections inhabituelles à *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2003. 22(6) : p. 517-532.
- [49] Gellen-Dautremer J. Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. Mise au point. *Antibiotiques*. 1 juin 2010 ;12(2) :75-81.
- [50] Audrey Mérens, H.D., Patrick Plésiat, Jean-Didier Cavallo, Katy Jeannot, *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435) : p. 49-62.
- [51] CMIT, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. *Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales*. [25e édition. Paris : Alinéa Plus ; 2015
- [52] Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2007;13(6):560-78
- [53] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med. Août 2010 ;38(8) :1651-64.

[54] ECN PILLY 2016 - 4ème edition. Maladies infectieuses et tropicales – Préparation ECN

[55] Tancredi-Bohin E. Pseudomonas et infections cutanées. Presse therm climat. 2002 ;139 :23-28.

[56] Barry B. Pseudomonas aeruginosa et infections ORL. Presse therm climat. 2002 ;139 :29-33.

[57] Hui CP. Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. L'otite externe aiguë. Paediatrics & Child Health. 2013;18(2):99-101.

[58] Sander R. Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. Am Fam Physician. 2001 Mar 1;63(5):927-36, 941-2.

[59] Meher SK, Jain H, Tripathy LN, Basu S. Chronic Pseudomonas aeruginosa cervical osteomyelitis. Journal of Craniovertebral Junction & Spine. 2016;7(4):276-278.

[60] Laghmouche N, Compain F, Jannot AS, Guigui P, Mainardi JL, Lonjon G, Bouyer B and Fernandez- Gerlinger MP. Successful treatment of Pseudomonas aeruginosa osteomyelitis with antibiotic monotherapy of limited duration. J Infect. 2017 Jun 28. pii: S0163 4453(17)30211-6.

[61] Masson. Item 149. Endocardite infectieuse. 2015

[62] Wu DC, Chan Wcn Metelitsa AI, Fiorillo L, Lin AN. Pseudomonas Skin Infection. Clinical Features, Epidemiology, and Management. Am J Clin Dermatol. 2011 ; 12(3) :157-169.

[63] Bourcier T, Sauer A, Saleh M, Dory A, Prevost G, Labetoulle M. Kératites Bactériennes. Rapport 2015 - Surface oculaire. Société Française d'Ophtalmologie. 2015.

[64] Audenet F, Bruyère F. Chapitre 11 – Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Association française d'urologie.

[65] Dr Mohammedi -Classification et mode d'action des antibiotiques –cours de microbiologie Biomédical de Tizi Ouzou.

[66] Dr Boubrit -Résistance bactérienne aux antibiotiques –cours de microbiologie Biomédical de Tizi Ouzou.

[67] D Yala, A S Merad, D Mohamedi, M N Ouara Korich. Résistance bactérienne aux antibiotiques, n°91 : p2-6.

# ANNEXES

## **ANNEXE I**

### **L'examen à l'état frais**

L'observation est réalisée par une petite goutte de l'eau physiologique stérile qui est déposée à l'aide de pipette pasteur au centre d'une lame stérile. On prélève une partie d'une colonie bactérienne à l'aide d'une pipette Pasteur boutonnée et on la dissocie dans la goutte on applique ensuite une lamelle stérile sur la goutte en évitant la formation des bulles d'air.

## ANNEXE II

### **Principe et technique de la Coloration de Gram**

**Principe :** Les bactéries sont mises au contact du violet de gentiane puis soumises à l'action du Lugol, il se forme un complexe colorant qui colore en violet toute la couche du peptidoglycane de la membrane des bactéries. Cependant, lorsque ces bactéries colorées sont lavées à l'alcool, seules celles à Gram négatif (présence membrane externe et couche mince de peptidoglycane), qui perdent leur coloration et prennent la couleur rose après la coloration par la Fuchsine. Les bactéries à Gram positif possèdent une couche épaisse de peptidoglycane qui empêche la pénétration de l'alcool et donc restent en couleur violet.

### **Technique :**

- Réaliser un frottis ou un étalement : A l'aide d'une pipette Pasteur stérile, on dépose une goutte d'eau physiologique stérile sur une lame bien propre.
- Ensuite on prélève une colonie bien isolée avec la pipette Pasteur boutonnée et dissociée dans la goutte.
- Fixer la préparation à la flamme, sécher soigneusement puis laisser refroidir la lame.
- Puis on recouvre totalement la lame de violet de gentiane pendant 1 min.
- Rincer à l'eau en transvasant les lames.
- On recouvre le frottis par le Lugol pendant 2 min
- Laver à nouveau à l'eau ;
- Puis on ajoute l'alcool jusqu'à la disparition de la couleur violette pendant une dizaine de secondes et on lave rapidement à l'eau.
- Puis on colore à nouveau avec la solution de fuchsine diluée pendant 1 min.
- On lave à l'eau et sécher à l'air.
- A la fin on observe à l'objectif X100, à l'aide d'huile d'immersion.

Après la coloration de gram le *pseudomonas aeruginosa* apparaît sous forme de bacilles colorés en rose.

## **ANNEXE III**

### **La coloration au bleu de méthylène**

Les bactéries sont colorées en bleu sombre. Cette coloration est intéressante pour l'observation rapide des frottis mais elle permet seulement l'étude de la morphologie des bactéries.

Il est donc souvent nécessaire de la compléter par une coloration de Gram, que l'on peut compléter par une coloration de May-Grünwald-Giemsa pour la reconnaissance des éléments cellulaires.

- **Les étapes**

Sur le frottis fixé et refroidi :

- Faire couler la solution de bleu de méthylène phéniqué jusqu'à ce que toute la lame soit recouverte.
- Laisser agir 1 minute.
- Rincer abondamment la lame avec le jet d'une pissette d'eau distillée, ou à l'eau du robinet jusqu'à élimination des colorants en excès.
- Sécher à l'air ou sur une platine chauffante, ou encore sécher délicatement entre deux feuilles de papier filtre fin (ou buvard), sans frotter.
- Examiner au microscope, objectif à immersion.

**ANNEXE IV**

**La mise en évidence des pigments du *Pseudomonas aeruginosa***

A l'aide d'une pipette Pasteur boutonnée stérile, des colonies bien isolées sont prélevées et ensemencées en stries serrées à la surface de chaque milieu. Ces tubes sont placés dans l'étuve à 37°C de 1 à 3 jours.

La production de la pyocyanine est maximale sur le milieu King A et celle de la pyoverdine sur le milieu King B.

## **ANNEXE V**

### **Préparation de la galerie API 20 NE**

- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation et répartir de l'eau dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide.
- Déposer stérilement la galerie dans la boîte d'incubation

### **Préparation de l'inoculum**

- Ouvrir une ampoule de Suspension Medium (ou un tube d'eau distillée stérile)
- Prélever une seule colonie bien isolée sur milieu gélosé
- Réaliser une suspension bactérienne faible (opacité 0,5 sur l'échelle Mc Farland)

### **Inoculation de la galerie**

- Remplir les tubules et les cupules des tests du type CIT
- Remplir les tubules des tests du type ADH et remplir la cupule avec de l'huile de paraffine, pour créer l'anaérobiose.
- Remplir uniquement les tubules des tests restants

### **Identification**

- Avec le tableau d'identification : comparer les réactions notées sur la fiche de résultats avec celle du tableau : chaque cellule de ce tableau contient les pourcentages de positivité
- Avec le catalogue analytique : Les tests sont regroupés en groupe de 3, et une valeur (1, 2 ou 4) est indiquée pour chacun. Additionner à l'intérieur de chaque groupe les nombres correspondants aux tests positifs.
- On obtient un nombre à 7 chiffres qui sert de code d'identification avec un logiciel d'identification

## ANNEXE VI

### **Technique de réalisation d'un antibiogramme par diffusion des disques**

- **Réalisation d'une suspension :** A l'aide d'une pipette Pasteur stérile, on prélève une colonie bien isolée d'une culture de 18h à 24h, puis nous déchargeons la pipette dans un écouvillon qui contient de l'eau physiologique. La concentration de la suspension doit être équivalente à 0.5 McFarland.
- **Ensemencement :** L'ensemencement doit se faire dans les 15 min qui suivent la préparation de l'inoculum. Il est réalisé par le trempage d'un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne ensuite nous l'essons en le pressant fermement sur la paroi interne du tube afin de le décharger au maximum. Enfin, l'ensemencement est réalisé par le frottement de l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée de la boîte de Pétri. Cette opération se répète deux fois en tournant la boîte 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Nous finissons l'ensemencement en passant l'écouvillon sur le périphérique de la gélose.
- **L'application des disques :** Les disques choisis sont posés à l'aide d'une pince stérile. Les disques doivent être parfaitement appliqués à plat sans glissement. Une distance doit séparer un disque périphérique au bord de la boîte et deux disques doivent être éloignés pour que les zones d'inhibition ne se chevauchent pas.
- **Incubation et lecture :** La lecture se fait après une incubation à 37°C pendant 18-24 heures en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de chaque disque d'antibiotique à l'aide d'un pied à coulisse puis on compare les valeurs trouvées aux valeurs critiques ainsi on classe les bactéries en trois catégories : sensibles (S), intermédiaires (I), résistantes (R).

**ANNEXE VII****Classification et mode d'action des antibiotiques****Tableau I** : Antibiotiques agissant sur la paroi [38.39.40]

<b>Famille</b>	<b>Groupe</b>	<b>Exemple d'antibiotique</b>	<b>Mode d'action</b>
<b>B-lactamines</b>	<b>Pénames</b>	Ampicilline Amoxicilline Carbénicilline	Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP).
	<b>Pénèmes</b>	Imipénème Méropénème Ertapénème	Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycolasique.
	<b>Oxapénames</b> où <b>Clavams</b> (acide clavulanique)	Amoxicilline+ Acide clavulanique Ticarcilline + Acide clavulanique	L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes rondes ou filamenteuses qui aboutissent à la lyse bactérienne.
	<b>Céphèmes</b>	Céfazoline Céfoxitine Céftriaxone	
	<b>Monobactames</b>	Aztréonam	
<b>Glycopeptides</b>		Vancomycine Teicoplanine	Ils bloquent la polymérisation du peptidoglycane en se fixant sur la partie D-Ala- D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane.
<b>Non classé</b>		Fosfomycine	Elle se fixe sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide N-acétylmuramique qui est l'un des précurseurs du peptidoglycane.

**Tableau II** : Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique

<b>Famille</b>	<b>Antibiotiques</b>	<b>Mode d'action</b>
<b>Aminosides [38.39.40]</b>	Streptomycine Kanamycine Gentamicine	Ils se fixent sur la Sous unité 30S du ribosome ou ils s'interfèrent avec la synthèse des protéines.
<b>Macrolides- Lincosamides- Streptogramines (MLS) [40]</b>	Spiramycine Lincomycine Pristinamycine	Ils agissent au niveau de la S/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation.
<b>Tetracyclines [39.45]</b>	Oxytetracycline Doxycycline Glycylcyclines	Ils agissent au niveau de la sous unité 30S du ribosome en inhibant la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, en empêchant la fixation de l'aminoacyl-ARNt
<b>Phénicolés [39.40]</b>	Chloramphénicol Thiamphénicol	Inhibition de la peptidyl-transférase, en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien.
<b>Oxazolidinones</b>	Linézolide	Ils se fixent sur la sous unité ribosomale 50S et empêche sa liaison à la sous unité 30S.

**Tableau III** : Différentes antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
<b>Quinolones [38.39]</b>  <b>Et</b>  <b>Fluoroquinolones [38.44]</b>	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique Fluméquine Péfloxacine Ofloxacine Norfloxacine Ciprofloxacine	Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse : l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV
<b>Rifamycines [38.39]</b>	Rifamycine Rifamycine SV	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
<b>Nitrofuranes</b>	Nitrofurantoïne Furazolidone Nifuroxazide	Elles agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases).

## ANNEXES

**Tableau IV** : Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique [38.41]

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
<b>Polymixines</b>	Polymixine B PolymixineE (Colistine)	Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.

**Tableau V** : Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'acide folique [42.43]

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
<b>Sulfamides</b>	Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguanidine	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS).
<b>2-4 diaminoptéridine</b>	Trimethoprime	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase.
<b>Sulfamides+ Trimethoprime</b>	Sulfaméthoxazole+ Trimethoprime (Cotrimoxazole)	Agit sur les deux enzymes précédentes.

**ANNEXE VIII****Choix de l'antibiotique selon le type d'infection**

L'infection		Le traitement
Infection pulmonaire	Patients atteints de mucoviscidoses	<p>Le protocole est le suivant (protocole national) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- administration de colistine en nébulisation</li> <li>- administration d'un aminoside plus ou moins associé à de la cirprofloxacine par voie orale</li> <li>- administration d'une bithérapie associant des <math>\beta</math>-lactamines et des aminosides par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours, plus ou moins associé à un aérosol de colistine pendant 3 à 6 mois.</li> </ul> <p>Lors d'une infection chronique, en traitement d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-administration d'antibiotiques inhalés en cure de 28 jours ou administration de cures d'antibiotiques systématiques trimestrielles en intraveineuse</li> <li>-lors d'exacerbation de l'infection administration d'une bithérapie associant des <math>\beta</math>lactamines et des aminosides pendant 14 jours par voie intraveineuse, une trithérapie est possible si la bactérie est multi-résistante.</li> </ul>

## ANNEXES

	Les patients sous ventilation assistée	<p>Dans le cas d'une pneumonie précoce (moins de 5 jours d'hospitalisation), sans antibiothérapie récente (dans les 15 jours précédents) et sans hospitalisation préalable : -monothérapie par des <math>\beta</math>-lactamines (Céphalosporine de 3ème génération (C3G) en admission parentérale ou amoxiciline-acide clavulanique).</p> <p>Dans le cas d'une pneumonie précoce avec antibiothérapie récente, d'une pneumonie tardive ou d'une hospitalisation préalable : - - bithérapie par une <math>\beta</math>-lactamine antipycyanique associée à de l'amikacine ou de la ciprofloxacine (traitement des bactéries multirésistantes). P. aeruginosa est impliqué dans ce type de pneumopathies.[50]</p>
Infections cutanées		<p>-Le traitement des infections cutanées primitives à P. aeruginosa passe en premier lieu par une antiseptie locale.</p> <p>-suppression des conditions favorisant le développement de la bactérie (piscine, macération ...).</p> <p>- Le traitement médicamenteux consiste en l'application d'un antibiotique topique (associé à un antifongique si besoin)</p> <p>- selon la sévérité de l'infection, la prise d'un traitement oral antibiotique de type aminoside ou fluoroquinolone. [51.62.63]</p>
Infections oculaires	Les kératites	<p>S'il n'y a pas de signe de gravité :</p> <p>- monothérapie par un collyre contenant de la fluoroquinolone, bithérapie par association d'un aminoside.</p> <p>-Dans les cas des infections graves : fortes concentrations d'antibiotique au niveau de la cornée.</p> <p>-Une antibiothérapie systémique est associée à</p>

## ANNEXES

		l'antibiothérapie topique dans les cas de perforation cornéenne, d'endophtalmie associée ou de sclérite, -Après 72h, l'antibiothérapie peut être complétée par une prise de corticoïdes pour limiter la réponse inflammatoire. [52.63]
	Les conjonctivites	Monothérapie par un collyre contenant de la fluoroquinolone, ou une bithérapie par l'association d'un aminoside.[53]
Infections urinaires	Cystites aiguës communautaires	La ciprofloxacine par voie orale est le traitement préférentiel, pour une durée de 7 jours. [54.55.64]
	Pyélonéphrite aiguë,	Une monothérapie par fluoroquinolones ou par C3G par voie parentérale est conseillée. [54.55.64]
Infections de la sphère oto-rhino-laryngée	L'otite externe aiguë	Antibiotique topique associé ou non à des stéroïdes topiques pendant sept à dix jours. [56.57.58]
	L'otite externe maligne	L'administration en injection de fluoroquinolone ou d'un aminoside associé à de la céphalosporine [56.57.58]
	Les sinusites	- association de C3G et d'aminoside [56]
Infections ostéo-articulaires		-Le traitement se fait habituellement par des antibiotiques en injection intraveineuse de fluoroquinolones sur une durée de 15 jours puis en relai par voie orale pour une durée totale de traitement de 6 semaines [59.60]
Infections cardiaques		L'injection intraveineuse d'une bithérapie associant une $\beta$ lactamine et un aminoside, pour une durée de 6 semaines.[61]

## **ANNEXE IX**

### **Logiciel WHONET 8.6.0**

Est un logiciel permettant la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Il est utilisé par l'ensemble des membres du réseau de bactériologie. Grâce à cet outil, les résultats de l'antibiogramme sont saisis puis analysés par les microbiologistes ce qui permet l'édition d'un rapport annuel d'évaluation sur les données de résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau national.

## RESUME

*Pseudomonas aeruginosa* ; ce germe pathogène opportuniste responsable de diverses infections nosocomiales en milieu hospitalier, a développé ces dernières années des résistances à plusieurs familles d'antibiotiques, chose qui complique d'avantage la prise en charge thérapeutique. En réalisant notre étude, de 2015 à 2019, un ensemble de 1189 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées à partir des différents prélèvements de patients hospitalisés dans les différents services du centre hospitalo-universitaire Nedir Mohamed de Tizi ousou. Selon les recommandations du réseau national de la surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, 14 antibiotiques sont testés pour *Pseudomonas aeruginosa* au laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi Ouzou, dont six antibiotiques appartiennent aux bêta-lactamines, quatre aux aminosides, deux aux quinolones en plus de la fosfomycine et la colistine. Les taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux différents antibiotiques, durant les cinq ans d'étude, varient entre 0,5 % (colistine) et 66.6 % (ticarcilline+ acide clavulanique), ces taux sont relativement bas pour la majorité des antibiotiques testés. Cependant, l'évolution de la résistance de ce germe est préoccupante, en effet, une augmentation des taux de résistance a été constaté ces dernières années. De ce fait, Afin de prévenir la dissémination des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux antibiotiques en milieux hospitalier ; une surveillance régulière de la résistance de ce dernier aux antibiotiques est indispensable.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa* ; Nosocomial ; Résistance ; Antibiotique.

## ABSTRACT

*Pseudomonas aeruginosa* ; this opportunistic pathogen responsible for various nosocomial infections in hospitals, has developed resistance to several families of antibiotics in recent years, which further complicates treatment. By carrying out our study, from 2015 to 2019, a set of 1189 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were isolated from different samples from patients hospitalized in the different departments of the Nedir Mohamed university hospital center in Tizi ousou. According to the recommendations of the national network for monitoring bacterial resistance to antibiotics, 14 antibiotics are tested for *Pseudomonas aeruginosa* at the microbiology laboratory of the Tizi ousou university Hospital, of which six antibiotics belong to bêta-lactams, four to aminoglycosides, two to quinolones in addition to fosfomycin and colistin. The resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to different antibiotics, during the five years of study, varied between 0,5% (colistin) and 66.6% (ticarcillin + clavulanic acid), these rates are relatively low for the majority of the antibiotics tested. However, the evolution of the resistance of this germ is worrying, in fact, an increase in the rates of resistance has been observed in recent years. Therefore, in order to prevent the dissemination of strains of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to antibiotics in hospitals ; regular monitoring of the latter's resistance to antibiotics is essential.

Keywords : *Pseudomonas aeruginosa* ; Nosocomial ; Resistance ; Antibiotic.