



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2022

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER**

**Domaine : SNV      Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

**Présenté par :**

**FARICHE Imane & DEREDANE Sarrah**

*Thème*

***Pseudomonas aeruginosa : Epidémiologie et état actuel des résistances en Algérie***

**Soutenu le : 17 / 08 /2022**

**Devant le jury composé de :**

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mr KADRI .N</i>	<i>MCA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>Mme MEDBOUA .C</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme TIGHIDET .S</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

**Année Universitaire : 2021/2022**

## *Remerciements*

*Avant tout nous tenons à remercier celui qui nous a créés,  
protégé, aidé et celui qui nous a donné la force, la patience et  
le Courage pour pouvoir accomplir notre travail dans les  
meilleures conditions en disant*

*« Dieu Merci ».*

*Nous exprimons toutes nos gratitudee et nos sincères  
remerciements à notre promotrice,*

***Mme. MEDBOUA***

*Pour avoir accepté de nous encadrer, ses conseils et  
orientations ainsi que pour la confiance qu'elle nous a donnée  
tout au long de la réalisation de ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier vivement*

***Les membres de jury***

*D'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui  
ont contribuées de près ou de loin à l'élaboration de ce  
mémoire.*

## *Dédicace*

*Avec un énorme plaisir, je dédie ce modeste travail de fin  
d'études*

**♥ A mon très cher papa ♥**

*Qui est décédé à la fleur d'âge que j'aimerais pour toujours  
que dieu l'accueille dans son vaste paradis*

**♥ Ma douce et tendre mère ♥**

*Le symbole de patriotisme, du courage, de la responsabilité et  
de l'amour. En témoignage de ses prières, sa bénédiction, sa  
patience et ses sacrifices.*

*Que **Dieux** te garde, te comble de santé, et te donne longue  
vie.*

**♥ A mes très chers frères ♥**

*Ismail, fouad, ilyes sans oublier leurs femmes et leurs enfants  
Je leur souhaite Un avenir plein de joie, de bonheur et de  
succès.*

**♥ A mon adorable sœur ♥**

**Salima et son mari et leurs enfants**

*Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*A tous les personnes qui m'ont apporté leur soutien tant moral  
que physique et qui de loin ou de près ont contribué à la  
réalisation de ce travail.*

***IMANE***

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail d'abord*

♥ *A mes très chers parents* ♥

*A mon cher papa Saïd pour son amour et ses encouragements  
tout au long de mon parcours de vie.*

*A mes douces et tendres mères Zahira et Taous, qui m'a  
donné la vie et a tant sacrifié pour notre réussite.*

♥ *A mes très chers frères et sœurs* ♥

*Abdelhak, Kouceila, Linda, Madjda et son mari Mahmoud et  
leur fille Soudjoud mon ange, Les mots ne suffisent guère  
pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je  
porte pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de  
bonheur, de réussite et de sérénité.*

♥ *A l'ensemble de mes collègues et ami(e)s* ♥

*Spécialement : Lahna, Tita, Fifi, Maïssa, Imane, Yasmine,  
Olizia, Massi, Khellaf, Foufou quelques mots ne suffisent pas  
pour décrire ce que nous avons vécu, j'userai des pages pour  
exprimer mon expérience avec chacun de vous. Je vous  
souhaite la réussite et le succès dans tout ce que vous  
entreprendez.*

♥ *A tous ceux et celles qui* ♥

*De près ou de loin m'ont soutenu d'une manière ou d'une  
autre Famille, ami(e)s, connaissances, par leurs prières, leurs  
conseils. Ne pouvant pas tous vous citer, je demande à travers  
ce travail la bénédiction du tout puissant dans votre vie.*

*SARRAH*

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction ..... 1

## Chapitre I : *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques

1. Historique.....	3
2. Habitat.....	3
3. Classification.....	3
4. Etude bactériologique des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	4
4.1. Morphologie.....	4
4.2. Caractères cultureux.....	5
4.3. Caractères biochimiques.....	6
4.4. Caractères génomiques.....	6
5. Les facteurs de virulence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	6
5.1. Facteur de virulence membranaire .....	6
5.2. Les facteurs de virulence sécrétés.....	7
5.3. La formation de biofilm.....	9
5.4. Régulation des systèmes de virulence.....	10
6. Résistance aux antibiotiques .....	11
6.1. Définition de l'antibiotique .....	11
6.2. Mode d'action des antibiotiques .....	12
6.2.1. L'effet bactéricide .....	12
6.2.2. L'effet bactériostatique .....	12
6.3. La résistance bactérienne.....	12
6.3.1. La résistance naturelle .....	13
6.3.2. La résistance acquise .....	13
6.4. La résistance croisée et Co-résistance.....	13
6.5. La multirésistante.....	13
6.6. Résistance enzymatique.....	13
6.7. Résistance non enzymatique.....	14
7. Mécanisme de résistance de <i>P. aeruginosa</i> aux antibiotiques.....	14

## Table des matières

7.1. Résistance Naturelle.....	14
7.2. Résistance acquise.....	15
8. Résistance aux $\beta$ -lactamines.....	15
8.1. Résistance non enzymatique.....	15
8.2. Résistance enzymatique.....	15
9. Résistance aux aminosides.....	16
10. Résistance aux fluoroquinolones.....	17

### **Chapitre II : Les infections à *Pseudomonas aeruginosa***

1. Pathogénicité de <i>P. aeruginosa</i> .....	18
2. Les types d'infections.....	18
2.1. Infections pulmonaires.....	19
2.2. Bactériémies.....	19
2.3. Infections urinaires.....	19
2.4. Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL).....	19
2.5. Infections cutanées .....	20
2.6. Infections ostéo-articulaires.....	20
2.7. Infections oculaires.....	20
2.8. Infections méningées et Endocardites.....	21
2.9. Infections digestives.....	21
3. Réservoir et transmission.....	21
4. Facteurs de risque favorisant les infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	21
5. prévention et traitement des infections dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	22

### **Chapitre III : Epidémiologie des infections a *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie.**

1. Définition de l'épidémiologie.....	24
2. Epidémiologie de la résistance dans le monde.....	24
3. Situation épidémiologique en Etats-Unis .....	25
4. Situation épidémiologique en France.....	25
5. Distribution globale des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Algérie.....	26
5.1. Place d'isolement de <i>P. aeruginosa</i> .....	26
5.2. Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le sexe.....	26

## Table des matières

---

5.3. Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon l'âge.....	27
5.4. Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le service.....	28
5.5. Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon La nature de prélèvement..	29
6. Comparaison des résultats de profil de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Algérie 2012, 2014, 2016 et 2018.....	31

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

**Résumé**

## Liste des abréviations

---

**AAC** : Aminosides- N-amino-acétyltransférases.

**ADH** : Arginine d'hydrolase.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ADPRT** : Adénosine diphosphate ribosyl transférase.

**AHL** : Acylhomosérine lactone.

**AIM** : Australia imipenemase.

**ANT** : Aminosides-o-nucléotidyltransférases.

**AMK** : Amikacine.

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché.

**AmpC** : Céphalosporinase chromosomique de type C.

**APH** : Aminosides-o-phosphotransférases.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ATB** : Antibiotique.

**ATM** : Aztréonam.

**BLSE** :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu.

**$\beta$ -lactamine** : Bêta-lactamines.

**CAZ** : Ceftazidime.

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire.

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice.

**CIP** : Ciprofloxacine.

**COL** : Colistine.

**DIM** : Dutch imipenèmase.

**EARSN** : Réseau Européen de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux antibiotiques.

**EDTA** : Ethylene Diamine Tetracetic Acid.



## Liste des abréviations

---

**EPS** : Exopolysaccharides.

**FOS** : Fosfomycine.

**GAP** : Protéine activant les GTPases (GTP Guanosine triphosphate).

**GES** : Guiana extended spectrum  $\beta$ -lactamase.

**GEN** : Gentamycine.

**GIM** : German imipenèmase.

**IgA** : Immunoglobuline A.

**IgG** : Immunoglobuline G.

**IMP** : Imipenème.

**LPS** : lipopolysaccharide.

**LDC** : Lysine décarboxylase.

**MBLs** : Métallo- $\beta$ -lactamases à large spectre.

**NET** : Nétilmicine.

**NDM-1** : New Delhi Metallobetalactamase.

**NNIS** : Nationale nosocomiale infection surveillance system.

**ODC** : Ornithine décarboxylase.

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**ONPG** : Ortho-NitroPhényl- $\beta$ -Galactoside.

**OprD** : Outer Membrane Protein D.

**OprF** : Outer membrane protein F.

**OprM** : Outer Membrane Protein M

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.

**PER** : Pseudomonas extended resistance.

**PIP** : Pipéracilline.

**PlcB** : Phospholipase.

## Liste des abréviations

---

**PlcH** : Phospholipase hémolytique.

**PlcN** : Phospholipase non-hémolytique.

**PLP** : Protéine de liaison à la pénicilline.

**QS** : Quorum sensing.

**SHV** : Sulfhydrile-Variable.

**SPM** : Sao-Paulo Metallobetalactamase.

**TIC** : Ticarcilline.

**TOB** : Tobramycine.

**VEB** : Vietnam Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase.

**VIH** : Virus of Humain Immunity.

**VIM** : Verona imipenamase.

## Liste des figures

---

<b>Figure 01</b> : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) de <i>P. aeruginosa</i> .....	4
<b>Figure 02</b> : Les différents aspects de colonies de <i>P. aeruginosa</i> .....	5
<b>Figure 03</b> : Représentation schématisée des principales étapes de la formation du biofilm chez <i>P. aeruginosa</i> .....	10
<b>Figure 04</b> : Schéma représentant le mécanisme de quorum sensing (QS).....	11
<b>Figure 05</b> : Principales cibles des antibiotiques .....	12
<b>Figure 06</b> : Les infections causées par <i>P. aeruginosa</i> .....	18

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau I :</b> Facteurs de virulence sécrétés par <i>P. aeruginosa</i> pour éviter le système immunitaire.....	7
<b>Tableau II :</b> Les différents mécanismes de la résistance non enzymatique aux antibiotiques.....	14
<b>Tableau III :</b> Facteurs favorisant les infections à <i>P. aeruginosa</i> .....	22
<b>Tableau IV :</b> Fréquences d'isolement de <i>P. aeruginosa</i> dans le monde.....	25
<b>Tableau V :</b> Pourcentage de <i>P. aeruginosa</i> isolée par laboratoire chez les patients hospitalisés pour les années 2014, 2016, 2018.....	26
<b>Tableau VI :</b> Répartition des souches de <i>P. aeruginosa</i> selon le sexe.....	27
<b>Tableau VII :</b> Distribution des isolats de <i>P. aeruginosa</i> selon le service.....	28
<b>Tableau VIII :</b> Distribution des isolats de <i>P. aeruginosa</i> selon la nature de prélèvement.....	29
<b>Tableau IX :</b> Pourcentage de <i>P. aeruginosa</i> résistants aux antibiotiques.....	31

# *Introduction*

### Introduction

Les bactéries du genre *Pseudomonas* sont caractérisées par leur ubiquité. Leurs exigences nutritives modestes leur permettent de survivre et de se multiplier sur des surfaces humides. De ce fait, elles sont fréquemment rencontrées en milieu hospitalier (**GUILHERME et al, 2013**).

*Pseudomonas aeruginosa*, autrement connue sous le nom de bacille pyocyanique, est une bactérie à Gram négatif, considérée comme un pathogène opportuniste infectant préférentiellement des sujets hospitalisés immunodéficients ou affaiblis. Il peut causer des infections des voies urinaires, des voies respiratoires surtout chez les patients atteints de mucoviscidose et des infections de plaies chez les brûlés. Sa pathogénicité est conférée par l'interaction avec certaines structures de surface et par la sécrétion de nombreux facteurs de virulence (**FILOPON, 2006**).

*Pseudomonas aeruginosa* présente un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. Ainsi, les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont de nombre restreint. Les résistances acquises pour ces antibiotiques sont cependant très fréquentes, résultant de l'accumulation de mécanismes de résistance liée à des mutations chromosomiques et à l'acquisition de gènes exogènes (**MERADJI, 2016**) Ce qui rend ce pathogène encore plus préoccupant, c'est l'augmentation de la prévalence des isolats multirésistants par rapport au nombre limité de molécules anti-*Pseudomonas* existantes. Les conséquences de cette multirésistance aux antimicrobiens de nombre déjà restreint des isolats cliniques du pyocyanique, sont, ses impacts sur les résultats cliniques aboutissant à une morbidité ou mortalité et/ou un coût de prise en charge élevé (**ABLAVI, 2016**).

La surveillance épidémiologique des résistances aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif, dont les souches de *P. aeruginosa*, montre ces dix dernières années en Algérie l'émergence de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques. Ceci reflète la problématique des souches multirésistantes, présentant des résistances associées à au moins trois classes d'antibiotiques, pour lesquelles la colistine reste souvent la seule molécule active, compliquant ainsi la prise en charge thérapeutique des patients. Ainsi, l'émergence progressive de souches multirésistantes produisant des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSEs) ou des métallo-Carbapénèmases (MBLs) à l'origine de petits foyers épidémiques, doit entraîner une vigilance extrême de la part des cliniciens afin de pouvoir stopper la dissémination de ces souches. (**MESLI et al., 2013**).

## Introduction

---

Notre étude descriptive a été réalisée dans le cadre de la préparation de mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master, l'objectif de notre travail a été axé sur l'étude de l'état actuel de résistance de *P. aeruginosa* ainsi que l'épidémiologie de ce dernier, afin de mesurer les évolutions à moyen et à long terme, comprendre leurs causes, anticiper sur les problèmes et si possible mettre en œuvre les mesures permettant de les éviter ou de les résoudre.

Ce contexte subdivisé en trois chapitres : Le premier chapitre consiste à donner des notions générales sur *P. aeruginosa*, Ces facteurs de virulences et ses différents mécanismes de résistance aux antibiotiques. Le deuxième chapitre est consacré aux infections causées par cette bactérie et leur traitement. Le dernier chapitre sur l'épidémiologie des infections à *P. aeruginosa*, sous forme d'une étude comparative entre les données et les résultats de surveillance de la résistance aux antibiotiques en Algérie et en autres pays.

,

# *Chapitre I*

*Pseudomonas aeruginosa et  
résistance aux antibiotiques*



Dans ce chapitre, nous rappellerons l'état des connaissances sur *Pseudomonas aeruginosa* et plus particulièrement ses facteurs de virulence et sa résistance aux antibiotiques.

### **1. Historique**

*Pseudomonas aeruginosa* est un agent pathogène, bactérien qui depuis quelques décennies pose de réels problèmes thérapeutiques. Fut découvert par Carle Gessard en 1882, un pharmacien des armées et bactériologiste français qui lui a donné le nom de bacille pyocyanique. Emmerich et Loew identifièrent en 1899 la première substance chimique douée d'activité antibiotique, la pyocyanase, produite par *P. aeruginosa*.

*Pseudomonas aeruginosa* fut l'agent responsable des surinfections des plaies au cours de la 1ère guerre mondiale, les soldats montrèrent de pus bleu au niveau de leurs plaies.

Le développement de l'hospitalisation et des explorations invasives dans les années 60 à 70, connu de graves répercussions par la présence du germe chez les patients hospitalisés. À la fin du 20ème siècle, quelques antibiotiques ne réussissaient plus à vaincre certaines bactéries. Il existe des souches de *P. aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* qui résistent à tous les agents antibactériens connus (ELMESKINI, 2011).

### **2. Habitat**

*Pseudomonas aeruginosa* est ubiquitaire. Elle peut vivre à l'état saprophyte dans l'eau, le sol, les végétaux, les solutions antiseptiques et sur des surfaces inorganiques. Cette bactérie est également présente dans le tube digestif et sur la peau des mammifères. Et très présent en milieu hospitalier et se retrouve sous deux phénotypes : une forme planctonique (les bactéries sont mobile grâce à leurs flagelles et pili) et une forme communautaire (les bactéries s'agrègent sous forme de biofilm) (CHAKER, 2012).

### **3. Classification**

Selon Bergeys 2012 le genre *Pseudomonas* regroupe 7 espèces : *P. aeruginosa*, *P. chlororaphis*, *P. fluorescens*, *P. pertucinogena*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. syringae* et *P. aeruginosa* qui l'espèce type du genre *Pseudomonas* qui appartenant à la famille des *Pseudomonadaceae*. (CHAKER, 2012).

**Règne :** Bacteria.

**Embranchement :** Prokaryota.

**Division :** Proteobacteria.

**Classe :** Gammaproteobacteria.

**Ordre :** Pseudomonadales.

**Famille :** *Pseudomonadaceae*.

**Genre :** *Pseudomonas*.

**Espèce :** *Pseudomonas aeruginosa*. (MDERREG, 2015).

#### **4. Etude bactériologique des *Pseudomonas aeruginosa***

Le mot issu du grec pseudo (=simili ou imitation) et monas (=unité) désignait les germes du début de la microbiologie. Le mot aeruginosa, qui signifie, en latin, vert de gris, fait référence au pigment produit par la bactérie et qui donne à la colonie sa couleur caractéristique (BOUDOUDA, 2015).

##### **4.1. Morphologie**

*P. aeruginosa* est un bacille fin sous forme de bâtonnet de 1 à 5  $\mu\text{m}$  de longueur et de 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de largeur (CHAKER, 2012).

C'est une bactérie à Gram-, mobile grâce à un flagelle polaire généralement unique (Figure 1), dépourvu de spores et de capsules (HAFIANE, 2008).



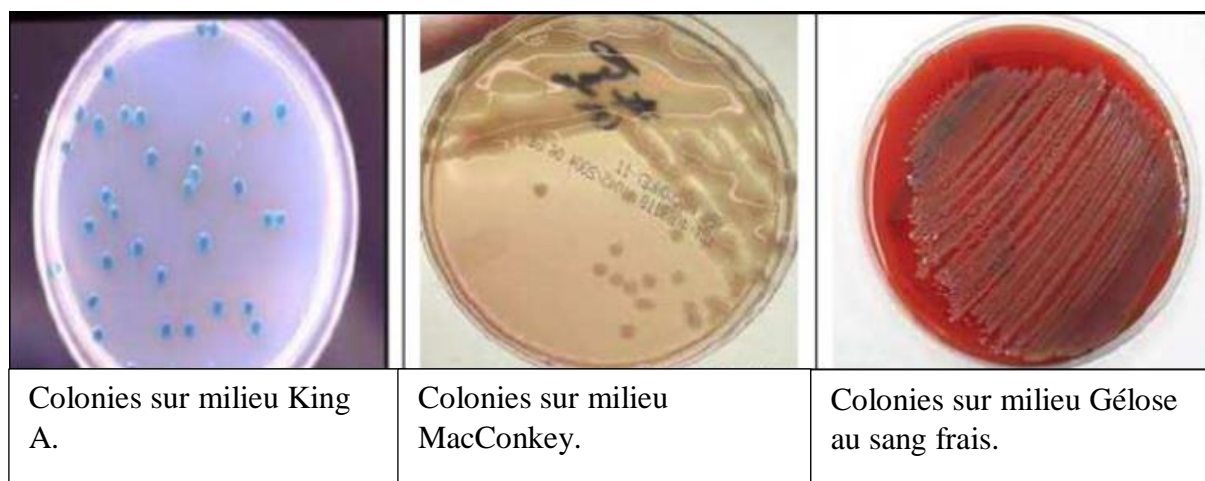
**Figure 01 :** Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) de *P. aeruginosa* [Anonyme 1].

La paroi bactérienne de *P. aeruginosa* est typique des bactéries à Gram négatif. Elle est constituée d'une membrane externe où sont localisés le lipopolysaccharide (LPS) et les

phospholipides et d'un espace périplasmique contenant le peptidoglycane (**GARNOTEL, 2003**).

#### 4.2. Caractères cultureux

Le bacille pyocyanique est une bactérie à besoins très limités, aérobie strict et en croissance sur des milieux synthétiques simples. Elle pousse facilement à 37 °C pendant 24 heures. 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 (**BARIR et GHILANI, 2011**). En bactériologie médicale, un milieu sélectif à base de cétrimide (ammonium quaternaire) permet la recherche et l'isolement de *P. aeruginosa* à partir de produits biologiques (selles, urines, pus, liquide céphalo-rachidien...) (**MEMDOUH et REDDAF, 2018**). Il existe trois types de colonies de *P. aeruginosa* (figure 02) :



**Figure 02** : Les différents aspects de colonies de *P. aeruginosa*. (**NADJI ET MIZOU, 2015**).

Les cultures de *P. aeruginosa* dégagent une odeur aromatique caractéristique de seringa due à la production d'ortho amino-acétophénone (**SOLBI, 2013**), et produit deux types de pigments qui servent à son identification ; le pyoverdine qui apparaît jaune-vert, soluble dans l'eau et insoluble dans le chloroforme par contre le pyocyanine (phénazinique) apparaît bleu-vert et caractérisé par la solubilisation dans l'eau et dans le chloroforme (**DARGHOUT et METHANI, 2016**). Elles peuvent être mise en évidence dans les milieux de King qui permettent l'expression des pigments de la bactérie. Le milieu King A permet la fabrication de la pyocyanine et le milieu King B de la pyoverdine (**BARIR et DELARRAS, 2011**).

*Pseudomonas aeruginosa* possède les enzymes oxydase, gélatinase, nitrate réductase et arginine déshydrogénase. Contrairement aux autres bactéries de l'espèce des *Pseudomonas*,

en plus est capable de pousser à une température de 41° C, ce qui permet, entre autres, de les différencier (SOLBI, 2013).

#### **4.3. Caractères biochimiques**

A l'examen direct au microscope, *P. aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif, de forme ovale, principalement isolée ou en diplobacilles. Très mobile, et ce grâce à son seul flagelle polaire. *P. aeruginosa* présente un métabolisme oxydatif (non fermentaire), réduit généralement les nitrates au-delà des nitrites et produit de l'ammoniac à partir de la dégradation de l'acétamide (ZINAFI et HAFALLAH, 2018).

Ces bactéries ont la capacité de dégrader des composés complexes, tels que les protéines et les polysaccharides complexes comme l'amidon et la cellulose (BOUDOUDA, 2015).

Elle donne des réponses positives pour les tests : catalase, oxydase, Arginine d'hydrolase (ADH), citrate de Simmons, la gélatinase, et des réponses négatives pour les tests suivants : Lysine décarboxylase (LDC), Ornithine décarboxylase (ODC), indole,  $\beta$ -galactosidase, certaines souches hydrolysent l'ONPG (ZINAFI et HAFALLAH, 2018).

#### **4.4. Caractères génomiques**

Le génome de *P. aeruginosa* a été entièrement séquencé en 2000 avec 6,3 méga bases codant 5570 cadres de lectures. Cette bactérie possède un nombre important de gènes impliqués dans des systèmes de régulation et des fonctions métaboliques. Cette diversité lui confère la capacité d'utiliser un grand nombre de composés organiques et ainsi de se développer dans de nombreuses niches écologiques même pauvres en nutriments (FILOPON, 2006).

### **5. Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa***

La pathogénicité multifactorielle de la bactérie dépend d'un grand nombre de facteurs de virulence qui jouent un rôle important dans la colonisation, la survie de la bactérie et son invasion (BEN HAJ KHALIFA *et al.*, 2011).

#### **5.1. Facteur de virulence membranaire**

*P. aeruginosa* présente à sa surface des structures retrouvées chez d'autres Gram-négatif certaines d'entre elles participent à la mobilité de la bactérie. Parmi ces facteurs membranaires on cite le flagelle, le facteur d'adhésion (pili de type IV) et le Lipopolysaccharide (LPS) (BENTZMANNA et PLESIATB, 2011).

*P. aeruginosa* possède un seul flagelle monotriche polaire lui conférant une mobilité de type « swimming » dans un environnement aqueux et une mobilité de type « swarming » permettant le déplacement sur des surfaces semi solides. Il est également nécessaire pour la formation du biofilm. Il intervient dans l'adhérence à la surface. En outre, cette organelle

participe à la reconnaissance de la bactérie par l'hôte en induisant une réponse inflammatoire (BELAS, 2014).

Les pili de type IV (TP4), aussi appelés fimbriae, sont les principales adhésines de *P. aeruginosa*. Ils sont également retrouvés chez de nombreuses autres espèces bactériennes Gram négatifs, ces structures sont multifonctionnelles et jouent un rôle crucial, en particulier dans l'initiation de la colonisation. En effet, elles permettent l'adhérence de la bactérie aux surfaces épithéliales de l'hôte. C'est l'étape la plus importante du processus infectieux, Ils sont aussi importants pour la formation du biofilm, la transformation naturelle et l'initiation des infections par des bactériophages dont les pili jouent le rôle de récepteur (BELAS, 2014).

La membrane externe de *P. aeruginosa* est principalement composée de LPS est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort (MERADJI, 2016).

## 5.2. Les facteurs de virulence sécrétés

Ils sont généralement impliqués dans l'infection aiguë et sont les plus toxiques (tableau I). (CHAKER, 2012).

**Tableau I :** Facteurs de virulence sécrétés par *P. aeruginosa* pour éviter le système immunitaire.

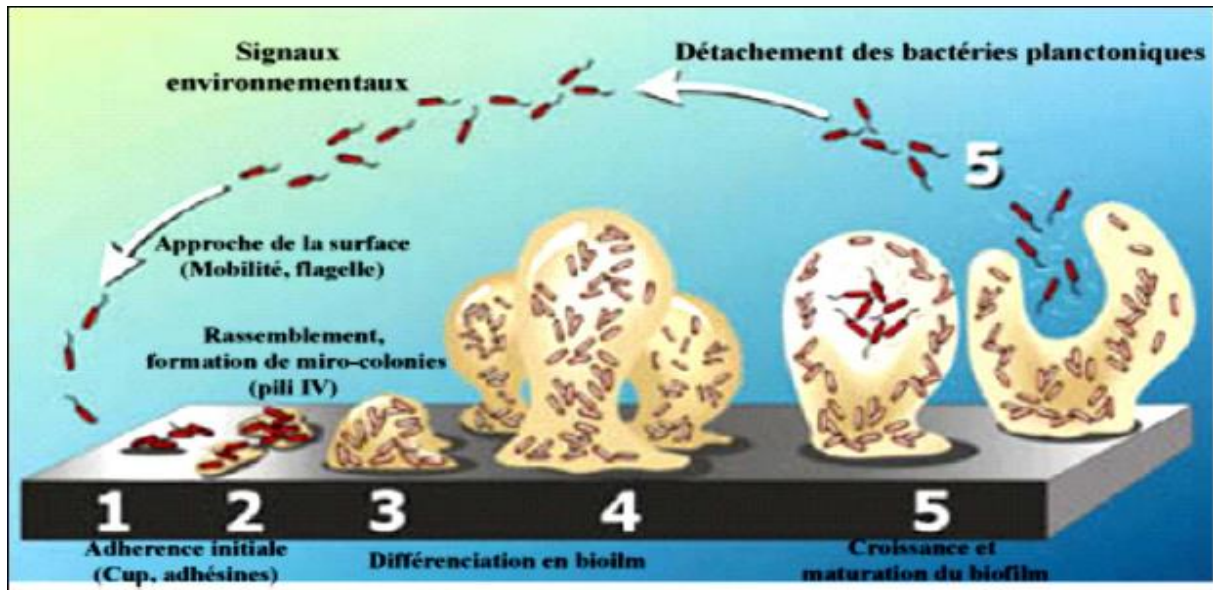
Facteur de virulence	Effet pathogène induit
L'exotoxine A	Provoqué la mort cellulaire par apoptose, responsable de dommages tissulaires au site inflammatoire et possède également une activité immunosuppressive (MICHALSKA et WOLF, 2015).
L'élastase (LasA et LasB)	Entraîne la dégradation de l'élastine et d'autres protéines de l'hôte, telles que le collagène, des protéoglycannes, des immunoglobulines (IgA, IgG), des cytokines, les protéines du surfactant, des peptides antimicrobiens... (KESSLER et OHMAN, 2013).
Les phospholipases C <ul style="list-style-type: none"><li>- La phospholipase hémolytique, PlcH</li><li>- La phospholipase non-hémolytique, PlcN</li><li>- La phospholipase PlcB</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Facilite la survie de la bactérie en supprimant la réponse des neutrophiles pulmonaires.</li><li>- Hydrolyse la phosphatidylcholine et la phosphatidylsérine.</li></ul>

	<p>- Hydrolyse la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine (<b>BARKER et al ., 2004</b>).</p>
La protéase IV (protéine Prp)	<p>Dégrader un grand nombre de protéines de l'hôte : le fibrinogène, le plasminogène, la plasmine, les immunoglobulines G, Ce qui peut mener à des hémorragies (<b>HOGE et al, 2010</b>).</p>
Exotoxine S	<p>Une désorganisation du cytosquelette, une inhibition de la synthèse d'ADN, du trafic vésiculaire et de l'endocytose, et finalement provoque la mort cellulaire en 2 à 5 h (<b>HAUSER, 2009</b>).</p>
Exotoxine T	<p>Bi-fonctionnelle avec une activité GAP et ADPRT. Les activités de GAP et ADPRT d'ExoT altèrent le cytosquelette de l'hôte et inhibent la migration, l'adhésion et la prolifération cellulaire, bloquent la phagocytose et dérangent la barrière épithéliale pour faciliter la dissémination des bactéries. Provoque la mort cellulaire en 10 h et un ralentissement des cicatrises des blessures (<b>HAUSER, 2009</b>).</p>
Exotoxine U	<p>Causer la mort de la cellule hôte caractérisée par une perte rapide de l'intégrité de la membrane plasmique en 1 à 2 h, de type nécrose, dirigé aussi contre les phagocytes que contre la barrière épithéliale ce qui promeut la persistance et la dissémination des bactéries chez l'hôte (<b>HAUSER, 2009</b>).</p>
Exotoxine Y	<p>Provoque une expression différentielle de nombreux gènes, ce qui mène à un dérèglement du cytosquelette d'actine, une inhibition de l'absorption de bactéries par la cellule hôte et une augmentation de la perméabilité de l'endothélium (<b>HAUSER, 2009</b>).</p>

Les rhamnolipides	Perturbent le transport mucociliaire et les mouvements ciliaires de l'épithélium respiratoire humain. ils inhibent la phagocytose et contribuent à l'invasion du tissu pulmonaire, ils sont essentiels à la formation et au maintien de l'architecture des Biofilms ( <b>NICKZAD et DEZIEL, 2014</b> ).
Les lectines solubles	Elles sont impliquées dans la reconnaissance de l'hôte, dans l'adhésion, dans la virulence et dans la formation du biofilm ( <b>CHEMANI et al., 2009</b> ).

### **5.3. La formation de biofilm**

Lorsque les bactéries s'attachent à une surface, elles s'organisent en communautés structurées englobées dans une matrice d'exopolysaccharides (EPS) et forment des structures en forme de champignon. Les bactéries passent alors de l'état planctonique à un état sessile, C'est ce que l'on appelle un biofilm. Cette organisation en micro colonies gêne la pénétration des antibiotiques et permet une résistance à la phagocytose et aux anticorps. Les biofilms peuvent être mixtes, c'est-à-dire que d'autres bactéries que *P. aeruginosa* s'y développent également, de nombreux facteurs de virulence sont impliqués dans la formation et la maturation des biofilms. La plupart sont responsables de la mobilité bactérienne chez *P. aeruginosa* : les rhamnolipides, le flagelle, les pili de type IVa et b. Quatre étapes peuvent être distinguées dans la formation du biofilm (figure 3), Une étape initiale d'attachement des cellules planctoniques à une surface en réponse à des stimuli environnementaux et nutritionnels. Cet attachement fait intervenir des adhésines. Puis, la prolifération aboutissant à la formation de micro colonies, grâce à l'action des pili de type IV. Ensuite, le biofilm est structuré. Cette maturation passe par l'action du quorum sensing (QS) et par la production d'EPS. Enfin, les bactéries peuvent se détacher du biofilm et retourner à l'état planctonique pour se disperser et coloniser d'autres surfaces (**TOYOFUKU et al., 2015**).



**Figure 03** : Représentation schématisée des principales étapes de la formation du biofilm chez *P. aeruginosa* (KUKAVICA-IBRULJ, 2007).

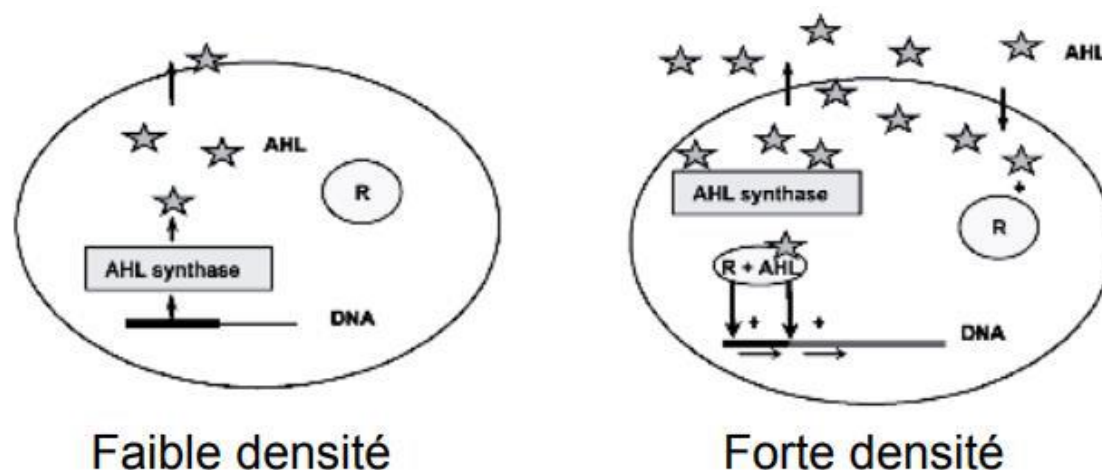
#### 5.4. Régulation des systèmes de virulence

La transcription de nombreux gènes de virulence de *P. aeruginosa* est sous le contrôle de mécanisme de régulation, appelé : le quorum-sensing (QS).

Chez *P. aeruginosa* le (QS) est constitué de deux systèmes, et chaque système se définit par un couple, composé d'une protéine régulatrice et d'une enzyme auto-inductrice : LasR/LasI pour le système las et RhlR/RhlI pour rhl (figure 04) (ELMESKINI, 2011).

Les bactéries produisent un autoinducteur, acylhomosérine lactone (AHL) via une AHL-synthase et lorsque la concentration d'AHL atteint un seuil (Quorum State), les molécules auto-inductrices d'AHL interagissent avec la protéine régulatrice R, le plus souvent un régulateur transcriptionnel, le complexe R-AHL par la suite active la transcription de plusieurs facteurs de virulence (SANSONETTI, 2018). Cette activation permet d'amplifier et de synchroniser la virulence à l'ensemble de la population bactérienne (ELMESKINI, 2011).





**Figure 04 :** Schéma représentant le mécanisme de quorum sensing (QS) (SANSONETTI, 2018).

Les bactéries du biofilm résistent mieux que leurs équivalents planctoniques à diverses agressions extérieures comme les UV, les changements de pH et d'osmolarité, la prédation et les agents antimicrobiens. Les biofilms tolèrent les antibiotiques à des concentrations 10 à 1000 fois plus importantes que les bactéries planctoniques, Il a été proposé que la matrice agisse comme barrière de diffusion à la pénétration de certaines molécules toxiques. La présence de zones peu ou pas oxygénées dans les couches profondes du biofilm, peut également contribuer à la résistance à certains biocides qui peuvent être inactivés dans ces conditions ou qui sont peu efficaces sur les bactéries métaboliquement peu actives. Enfin, de plus en plus d'arguments expérimentaux suggèrent l'existence d'une résistance liée à l'expression de mécanismes génétiques particuliers. L'ensemble de ces caractéristiques suggère que le biofilm constitue un mode de vie favorable pour les bactéries, au point de constituer, pour certaines espèces bactériennes, un mode de vie par défaut (JEFFERSON, 2004).

## 6. Résistance aux antibiotiques

### 6.1. Définition de l'antibiotique

Sur base de l'étymologie du mot « antimicrobien » (du grec anti : contre, micros : petit et bios : vie), on définit un composé de ce type comme toute substance capable d'agir contre la vie des microorganismes (MUYLEAERT et MAINIL, 2012).

Un antibiotique est une substance antibactérienne naturelle ou synthétique d'origine microbienne ou synthétisée chimiquement, capable d'inhiber spécifiquement la croissance d'autres micro-organismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux du germe, les antibiotiques sont caractérisés par : l'activité antibactérienne (spectre d'activité), la

toxicité sélective (mode d'action) et la bonne absorption et diffusion dans l'organisme (figure 05) (MEHDI, 2008).

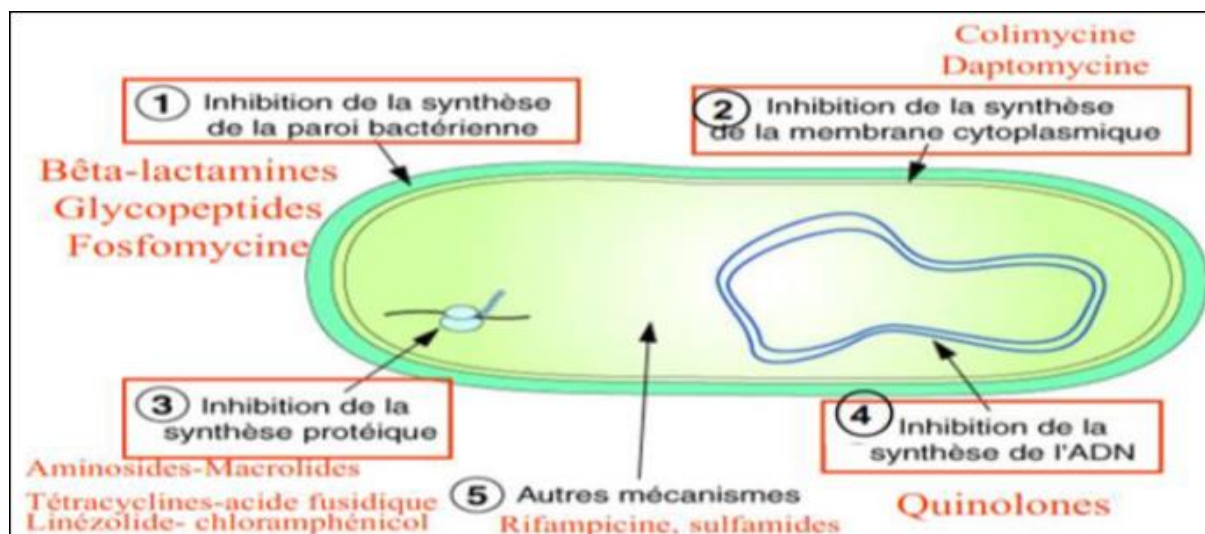


Figure 05 : Principales cibles des antibiotiques [Anonyme 2]

## 6.2. Mode d'action des antibiotiques

Chaque classe d'antibiotique a un effet spécifique dirigé contre les micro-organismes : on parle d'un effet bactéricide ou bactériostatique (DELPLANQUE, 2018).

### 6.2.1. L'effet bactéricide

Certains antibiotiques agissent sur la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne ce qui cause une déstabilisation de la bactérie et entraîne sa mort. Il s'agit de l'action bactéricide, autrement dit qui tue les bactéries (BATTRAUD, 2017).

### 6.2.2. L'effet bactériostatique

Les antibiotiques agissent sur le système protéique de la bactérie : en se fixant sur la sous unité 50s du ribosome bactérien entraînant une inhibition de la synthèse protéique. La bactérie ne meurt pas mais ne peut plus se développer ni se multiplier, on parle de bactériostatisme, l'antibiotique est donc capable d'inhiber la multiplication des bactéries sans les tuer (BATTRAUD, 2017).

## 6.3. La résistance bactérienne

L'Organisation Mondiale de Santé (OMS) définit une souche résistante aux antibiotiques comme « une souche qui supporte une concentration d'antibiotiques notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce » ou « une souche qui supporte une concentration notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre in vivo ». On distingue deux types de résistance bactérienne : naturelle et acquise (ROBERT, 2013).

### **6.3.1. La résistance naturelle**

La résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) est un caractère qui touche toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) (RAMOUL, 2014).

### **6.3.2. La résistance acquise**

Parallèlement à la résistance naturelle, il existe les résistances acquises qui ne concernent que quelques souches d'une espèce bactérienne (PIERROT, 2015). Ce terme est utilisé pour désigner le résultat d'un processus permettant à des bactéries d'une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques (GANSMANDEL, 2011).

Elle peut être soit chromosomique (mutation d'un gène) ou extra-chromosomique (acquisition de gènes) (ELMESKINI, 2011).

### **6.4. La résistance croisée et Co-résistance**

La résistance à un antibiotique peut, parfois, conférer de la résistance à un autre antibiotique. La résistance croisée résulte d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant à la même famille. La Co-résistance est liée à plusieurs mécanismes (plusieurs gènes de résistance impliqués) et concerne des antibiotiques appartenant à différentes familles (SEKHRI-ARAFA, 2011).

### **6.5. La multirésistance**

La multirésistance est définie comme la résistance ou la diminution de la sensibilité à plusieurs familles d'antibiotiques au moins trois classes actives (SHORR, 2009).

### **6.6. Résistance enzymatique**

C'est l'un des mécanismes de résistance bactérienne, les plus courants. Il consiste à modifier la structure de l'antibiotique de telle sorte qu'il perde le pouvoir de se fixer à sa cible cellulaire, et donc le bloquer. Il dépend de la fabrication d'enzymes (ex : bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), aminosidases) qui modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique qui empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité grâce à sa capacité à détruire des liens chimiques nécessaires à l'intégrité fonctionnelle du médicament. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (GUARDABASSI et COURVALIN, 2006).

### **6.7. Résistance non enzymatique**

Les micro-organismes ont développé trois types de mécanismes de résistance (tableau II).

**Tableau II** : Les différents mécanismes de la résistance non enzymatique aux antibiotiques.

Mécanisme de résistance	Conséquences
Diminution de la concentration intracellulaire en antibiotiques	Changement de la perméabilité de la paroi de la membrane bactérienne empêchant le médicament d'atteindre sa cible ( <b>DARGHOUT et METHANI, 2016</b> ).
Modification de la cible	Baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action ( <b>DARGHOUT ET METHANI, 2016</b> ).
Pompes d'efflux	Antibiotiques éjecté de la cellule par transport actif et site d'action devenant inaccessible ( <b>MERADJI, 2016</b> ).

## **7. Mécanisme de résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques**

*P. aeruginosa* est caractérisé par son aptitude particulière à acquérir et à cumuler de nombreux et variés mécanismes de résistance : sécrétion des bêta-lactamases, modification de la perméabilité membranaire (efflux, imperméabilité) et modification de la cible notamment les topoisomérases (**MINCHELLE et al., 2006**). Les principales familles d'antibiotiques présentant un intérêt thérapeutique sont les  $\beta$ -lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones (**POOLE, 2004**).

### **7.1. Résistance Naturelle**

Le bacille pyocyanique a pour caractéristique essentielle une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et une grande capacité d'acquisition de nouvelles résistances dont les mécanismes ne cessent d'évoluer, imposant aux spécialistes la nécessité d'une actualisation permanente étant donné l'importance de cette bactérie pathogène opportuniste au cours des infections nosocomiales (**MERENS et al., 2011**).

La résistance intrinsèque de *P. aeruginosa* résulte de l'action combinée de plusieurs mécanismes : diminution perméabilité de la membrane externe, présence de nombreuses pompes d'efflux inductibles (induites uniquement en présence de l'antibiotique), production de biofilm et production constante d'une céphalosporinase et d'une pénicillinase induite, ce qui tend, soit à inactiver les antibiotiques, soit à les empêcher d'atteindre leur cible intracellulaire.

Tous ces mécanismes sont souvent actifs en même temps aboutissant à des phénotypes de multi-résistance (CHASTRE et FAGON, 2002).

## **7.2. Résistance acquise**

Les résistances acquises sont dues à une imperméabilité accrue de la membrane externe, une modification des porines, une altération des récepteurs aux antibiotiques et à la production d'enzymes qui inactivent les antibiotiques (ELMESKINI, 2011). L'apparition de nouvelles résistances chez *P. aeruginosa* est fréquemment liée à l'acquisition de matériel génétique étranger (plasmide, transposon et intégron) récupéré d'autres bactéries à Gram négatif voire à Gram positif (gènes codant des méthylases de l'ARN 16S) (MERENS *et al.*, 2011).

## **8. Résistance aux $\beta$ -lactamines**

Les  $\beta$ -lactamines constituent la famille la plus fréquemment utilisée dans le monde, pour leur large spectre antibactérien, leur faible toxicité et le vaste choix de molécules disponibles, Les antibiotiques formant la famille des  $\beta$ -lactamines, sont utilisés pour le traitement d'environ 55 % de toutes les infections bactériennes, les  $\beta$ -lactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance (LAGHA, 2015).

### **8.1. Résistance non enzymatique**

#### **- Imperméabilité de la membrane externe**

Déficit en porine D2 l'exemple de la résistance de *P. aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines par modification des porines. Le plus connu est celui de l'acquisition de la résistance à l'imipenème par diminution de l'expression de la porine OprD, anciennement dénommée D2 (DARGHOUT et METHANI, 2016).

#### **- Modification de la cible « protéine de liaison à la pénicilline » (PLP)**

L'efficacité de la fixation de bêta-lactamines sur leurs cibles PLPs peut être diminuée à la suite des mutations dans les gènes chromosomiques qui codent pour des PLPs nouvelles.

Ces mutations peuvent aboutir à des altérations quantitatives et qualitatives des PLPs, avec diminution d'affinité pour les bêta- lactamines (DARGHOUT et METHANI, 2016).

#### **- Surexpression d'un système d'efflux**

Les systèmes d'efflux actifs peuvent être surproduits, et entraîner une augmentation significative du niveau de résistance de *P. aeruginosa* à différents antibiotiques, dont les  $\beta$ -lactamines. Cependant, pour les trois systèmes d'efflux actifs décrits chez *P. aeruginosa*, les inducteurs naturels restent inconnus (MERADJI, 2016).

### **8.2. Résistance enzymatique**

La production d'enzymes hydrolytiques appelées bêta-lactamases est le mécanisme de résistance prédominant des bactéries à Gram négatif vis-à-vis des bêta-lactamines.

- **Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique de classe C**

Des mutations dans le système de régulation de la production chez *P. aeruginosa* entraînent une production stable à haut niveau d'AmpC (céphalosporinase dérégulée), considérée comme le mécanisme de résistance le plus fréquent au ceftazidime (JEANNOT, 2017).

- **Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE)**

Les  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) sont des enzymes hydrolysant les pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième, troisième et de quatrième générations et les monobactames (BOUJEMAA, 2015). Ce sont des enzymes plasmidiques, restaurées théoriquement par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, avec une sensibilité conservée à l'imipénème (ELMESKINI, 2011). Cinq types de BLSE de classe A (TEM, SHV, PER, VEB et GES) ont été détectés chez *P. aeruginosa* (RAMOUL, 2014).

- **Les Carbapénèmases**

Les Carbapénèmases ce sont des enzymes chromosomiques ou plasmidiques conférant une résistance aux carboxypénicillines, aux céphalosporines et à l'aztréonam, ainsi qu'un niveau variable de résistance aux carbapénèmes (ELMESKINI, 2011).

- **Carbapénèmases de classe D (Oxacillinase)**

Constituent un groupe hétérogène. Elles sont caractérisées par une hydrolyse plus rapide de l'oxacilline et de la cloxacilline que de la benzylpénicilline. Les oxacillinases classiques sont inhibées in vitro par le chlorure de sodium (MESLI, 2014). Plus récemment, une nouvelle  $\beta$ -lactamase de Classe D à activité carbapénèmase, l'OXA-198, a été rapportée en Belgique chez les souches de *P. aeruginosa* (EL GARCH *et al.*, 2011).

- **Carbapénèmases de classe B (métallo-bêta-lactamases)**

Sont des enzymes appartenant à la classe B d'Ambler (métallo-enzymes). Depuis l'apparition des enzymes IMP et VIM dans les années 90, les MBLs sont devenues les carbapénèmases les plus répandues et les plus significatives chez *P. aeruginosa*. Ces enzymes possèdent dans leur site actif un cation indispensable à leur activité qui est invariablement le Zinc. En outre, l'activité de ces enzymes est inhibée par l'addition de chélateur d'ions divalents (EDTA). Ce sont des métalloprotéines, chromosomiques ou plasmidiques, qui ont une activité catalytique beaucoup plus forte que les autres  $\beta$ -lactamases et hydrolysent toutes les  $\beta$ -lactamines sauf l'aztréonam (SEFRAOUI et BERRAZEG, 2015).

## **9. Résistance aux aminosides**

*Pseudomonas aeruginosa* peut acquérir des gènes de résistance aux aminosides véhiculés par des plasmides. Le mécanisme le plus fréquent réside dans la production

d'enzymes stéréospécifiques capables de modifier des fonctions -NH<sub>2</sub> ou -OH sur les molécules d'aminoside, les empêchant de se fixer sur le ribosome. Trois classes d'enzymes ont été décrites : les aminosides- N-amino-acétyltransférases (AAC), les aminosides-o-nucléotidyltransférases (ANT) et les aminosides-o-phosphotransférases (APH). La production simultanée de ces enzymes confère à la bactérie une résistance élevée à tous les aminosides disponibles (tobramycine, amikacine, nétilmicine et gentamicine). Le mécanisme d'efflux actif MexXY/OprM est la principale cause de la résistance non enzymatique aux aminosides chez *P. aeruginosa*, en particulier chez les patients atteints de mucoviscidose (**MERENS *et al.*, 2011**).

#### **10. Résistance aux fluoroquinolones**

*Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant aux quinolones de première génération (acide nalidixique), mais sensible aux fluoroquinolones notamment la ciprofloxacine et la lévofloxacine (**BABA *et al.*, 2014**). Cependant, leur large utilisation a conduit à l'émergence d'une résistance acquise chez toutes les espèces bactériennes à travers le monde. Cette résistance croisée pour toutes les fluoroquinolones, est liée à trois mécanismes pouvant être isolés ou le plus souvent associés : Des troubles de la perméabilité membranaire liés à une modification des LPS ou une altération de la porine oprF, une hyper expression de divers systèmes d'efflux, particulièrement la pompe MexAB-OprM (**MERENS *et al.*, 2011**) et une modification d'affinité de plusieurs enzymes cible de l'antibiotique, essentiellement la topo-isomérase II (ADN gyrase), plus rarement la topo-isomérase IV, aboutissant à une résistance de haut niveau (**AKASAKA *et al.*, 2001**).

# *Chapitre II*

*Les infections à *Pseudomonas*  
*aeruginosa**



Dans ce chapitre, nous rappellerons les principales infections causées par *P. aeruginosa*, leur traitement et prévention.

### 1. Pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste capable d'infecter un large spectre d'hôtes (hommes, animaux, plantes). Chez l'homme, cette bactérie affecte particulièrement les personnes immunodéprimées, les grands brûlés, les patients en soins intensifs ou atteints de la mucoviscidose. Elle est capable de coloniser une grande diversité de tissus provoquant, entre autres, des bactériémies, ou des infections oculaires, intestinales, ou urinaires. *P. aeruginosa* est également capable de causer des méningites et ostéomyélites en infectant le système nerveux central et les structures osseuses (FILOPON, 2006).

L'origine de l'infection peut être endogène, le patient se contamine avec sa propre flore bactérienne, ou exogène, la bactérie vient de l'environnement de patient (végétaux, exposition cutanée et pulmonaire par aérosols, eau contaminée, instruments médicochirurgicaux...). Le portage de la bactérie chez les individus sains est de 2 à 10%, tandis que chez les personnes hospitalisées il va jusqu'à 60% (ARIANE, 2017).

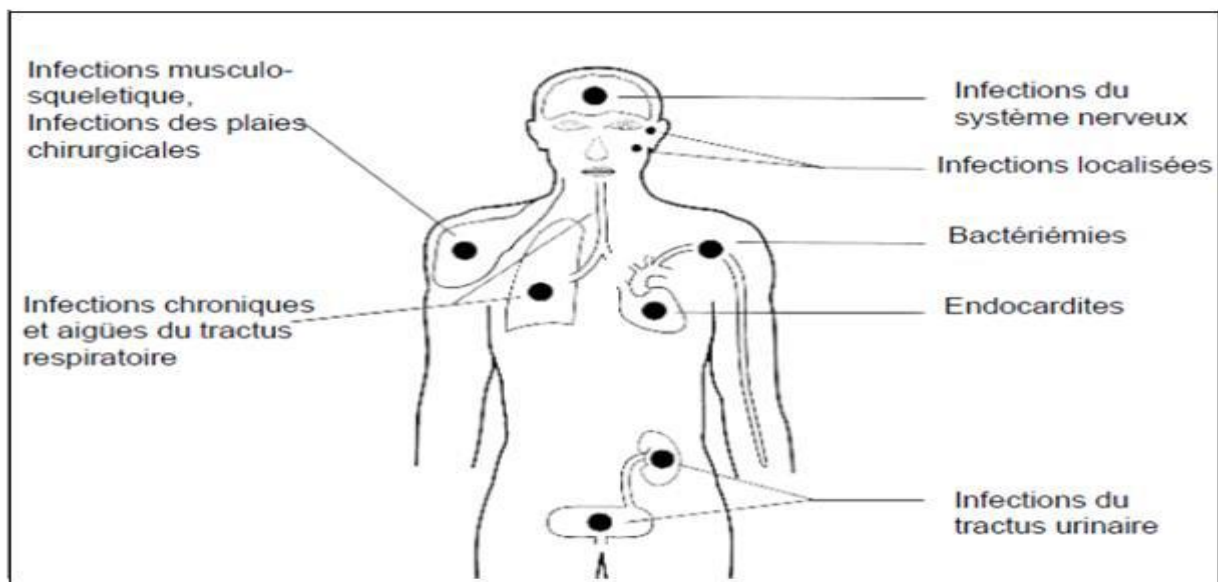


Figure 06 : Les infections causées par *P. aeruginosa* (ELMESKINI, 2011).

### 2. Les types d'infections

Du fait de son caractère ubiquitaire, les sites d'infections du bacille pyocyanique sont multiples :

### 2.1. Infections pulmonaires

Les pneumopathies à *P. aeruginosa* peuvent s'exprimer sous deux formes différentes : les pneumopathies aiguës typiquement retrouvées chez le patient intubé et ventilé en service de soins intensifs (pneumopathies nosocomiales) et les infections chroniques survenant chez les patients atteints de mucoviscidose ou de bronchectasie (dilatation des bronches) (**BERGOGNE, 2002**).

Les pneumopathies primitives sont ainsi exceptionnelles chez le sujet sain. L'origine hématogène des pneumopathies est également rare. Elle est principalement liée aux dispositifs intravasculaires ou aux neutropénies post chimiothérapie anticancéreuse. Dans ce cas, elles accompagnent la bactériémie et sont de mauvais pronostic (Mortalité de 30 à 50%). (**RAPP et al., 2016**).

### 2.2. Bactériémies

La plupart des infections à bacille pyocyanique peuvent se compliquer de bactériémies. Elles peuvent toucher les nouveau-nés et les adultes dans un contexte d'immunodépression (hémopathie, neutropénie, diabète, VIH, greffe, brûlure). Parmi les portes d'entrée, on retrouve les infections urinaires, les pneumonies, les complications post-chirurgicales, les surinfections cutanées et les infections de dispositifs invasifs (cathéters, sondes). Le pronostic de ces bactériémies est souvent sévère et varie selon la pathologie sous-jacente, l'âge et la rapidité de mise en place d'un traitement antibiotique adapté (**RAPP et al., 2016**).

### 2.3. 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 (**ELKHARRA et al., 2007**).

### 2.4. Infections oto-rhino-laryngologiques (ORL)

Le bacille pyocyanique n'est pas un saprophyte courant du conduit auditif externe (seulement 1% des individus sains en sont porteurs), mais il colonise volontier ce conduit en cas d'inflammation locale, d'un traumatisme ou s'il demeure humide (nageur). C'est ainsi le premier agent pathogène responsable des otites externes. Cette otite externe simple peut

évoluer vers l'otite externe maligne. Chez le sujet diabétique, âgé ou chez les sidéens. Il s'agit d'une extension aux cartilages, tissus mous et osseux de proximité (mastoidite, ostéomyélite temporale) (FRENEY *et al.*, 2007).

### 2.5. Infections cutanées

Chez l'homme sain, *P. aeruginosa* peut être responsable d'onyxis et périonyxis (ongle vert) et surinfecter une lésion interdigitale mycosique ou un ulcère de jambe. Des cas de folliculites à pyocyanique ont aussi été observés chez les utilisateurs de spas ou bassins de balnéothérapie contaminés. Chez les leucémiques, on peut retrouver des lésions cutanées caractéristiques (*ecthyma gangrenosum*) au décours de bactériémie. Enfin, l'évolution de l'infection dépend ensuite de l'état immunitaire du patient, la bactérie s'installe plus facilement chez les patients immunodéprimés, les patients diabétiques ou les grands brûlés. La colonisation des lésions est en effet rapide et la mortalité associée élevée. Chez les sujets sains, les infections sont généralement superficielles (ARIANE, 2017).

### 2.6. Infections ostéo-articulaires

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

### 2.7. Infections oculaires

Le bacille pyocyanique est parfois présent à l'état de saprophyte dans les culs-de sac conjonctivaux. Cette colonisation chez les porteurs de lentilles de contact à port prolongé par formation d'un biofilm sur les lentilles. L'usage inapproprié d'un anesthésique de contact ou de collyres souillés, de solutions de nettoyage de lentilles de contact contaminées ou de l'eau du robinet sont des vecteurs de contamination possibles du bacille pyocyanique au niveau oculaire. *P. aeruginosa* peut être responsable d'infections oculaires superficielles (blépharoconjunctivites) et il est impliqué dans des surinfections bactériennes d'ulcérations cornéennes. Ils peuvent conduire à une panophtalmie (fonte purulente de l'œil) qui constitue une complication redoutable de la chirurgie ophtalmologique (HABBI *et al.*, 2020).

## 2.8. Infections méningées et endocardites

Ce sont des infections rares, le plus souvent suite à une intervention neurochirurgicale ou suite à une inoculation avec un corps étranger après un traumatisme crânien. Il peut aussi s'agir d'une extension de l'otite maligne externe. Les endocardites dues au bacille pyocyanique On peut également les retrouver après une chirurgie cardiovasculaire (GOUGEON, 2017).

## 2.9. Infections digestives

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

## 3. Réservoir et transmission

Le milieu hospitalier est l'habitat idéal pour le développement et l'invasion de *P. aeruginosa*, où il peut contaminer les points d'eau (douches, éviers, lavabos, robinets, siphons, chasses d'eau, vases de fleurs) ainsi que le matériel médical (endoscopes, nébulisateurs, respirateurs artificiels, équipements de dialyse, bains Marie, solutions antiseptiques) (CABROLIER et BERTRAND, 2014).

De façon générale, *P. aeruginosa* n'est pas un membre de la microflore normale humaine. Mais il a été démontré que les populations hospitalières (patients et personnel médical) peuvent être réservoirs et vecteurs potentiels de *P. aeruginosa* notamment lorsque les mesures générales d'hygiène ont été mal ou non appliquées. Les sujets étant porteurs de cette bactérie, principalement au niveau digestif (selles) mais aussi des voies aériennes supérieures (nasopharynx) et de la peau (plis cutanés humides) (TERKI, 2016). La bactérie peut souvent pénétrer dans l'organisme par des blessures et des plaies. Le recours à des ventilateurs mécaniques contaminés dans les hôpitaux est également une source courante d'infections nosocomiales. (MENA et GERBA, 2009).

Concernant 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). (CABROLIER et BERTRAND, 2014).

## 4. Facteurs de risque favorisant les infections à *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* peut être responsable de plusieurs types d'infections surtout en milieu hospitalier. Certains facteurs favorisant peuvent bien évidemment augmenter ce risque. Ces facteurs peuvent être divisés en deux classes (tableau III).

**Tableau III** : Facteurs favorisant les infections à *P. aeruginosa*.

Facteurs favorisant liés à l'hôte (intrinsèques)	Facteurs favorisant liés à la prise en charge (extrinsèques)
<ul style="list-style-type: none"><li>-Diminution des défenses de l'organisme (transplanté, hémodialysé, VIH).</li><li>-Antécédents d'hospitalisation ou de colonisation à <i>P. aeruginosa</i>.</li><li>- Présence de comorbidités (scores de gravité élevés : diabète et bronchopneumopathie chronique obstructive)</li><li>-Rupture des barrières mécaniques cutanéomuqueuses qui favorise la colonisation des muqueuses ou des plaies précédant l'infection locale et /ou générale (<b>CABROLIER et BERTRAND, 2014</b>).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-La durée d'hospitalisation prolongée.</li><li>-Le nombre élevé de dispositifs invasifs.</li><li>-Les traitements ATB, particulièrement les carbapénèmes et les fluoroquinolones mettant une très forte pression de sélection d'isolats très résistants, et constituant les facteurs de risques les plus souvent retrouvés.</li><li>-Les facteurs environnementaux comme la présence de la bactérie dans les points d'eau représentent également un facteur de risque important (<b>LEPAPE, 2003</b>).</li></ul>

## 5. Prévention et traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

L'effort dans la lutte contre *P. aeruginosa* doit passer en premier lieu par la prévention, c'est à dire principalement par les mesures d'hygiène dans les établissements de santé afin de prévenir l'apparition d'infections nosocomiales. Elle passe par le lavage des mains régulier et complet et leur séchage. Le lavage peut s'effectuer avec du savon à l'eau ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique. Il est complété par un équipement de protection individuel adapté : une tenue vestimentaire propre et non souillée, le port du masque et des gants. Une attention particulière est portée pour éviter la formation de biofilms au niveau des points d'eaux (robinetteries, sources d'eau chaudes, siphons, lavabos, piscines thérapeutiques...). Il faut également penser à laisser couler l'eau du robinet quelques instants avant chaque utilisation.

Afin d'éviter les transmissions bactériennes aux patients les plus vulnérables, il convient de s'assurer que les patients à risque (immunodéprimés ...) ne sont pas en contact avec des patients porteurs d'une infection qui sont des sources de contamination. Il est nécessaire d'effectuer un nettoyage de la peau du patient avant tout geste invasif ou chirurgical (**SAGRIPANTI et BONIFACINO, 2000**).

*P. aeruginosa* est résistant à des désinfectants utilisés pour traiter l'eau potable comme le chlore, les chloramines, l'ozone et l'iode, ainsi que les biguanides et les ammoniums quaternaires. Certaines souches sont même capables de croître dans des désinfectants. Ces bactéries sont sensibles à l'hypochlorite de sodium à 1 %, à l'éthanol à 70 %, au glutaraldéhyde à 2 % et au formaldéhyde. L'alcool isopropylique à 4 % ou l'alcool éthylique à 6 % sont également des désinfectants efficaces (**SAGRIPANTI et BONIFACINO, 2000**).

L'élaboration de vaccins ou d'anticorps monoclonaux contre l'infection à *P. aeruginosa* présente un double objectif : limiter l'inflammation lente et inexorable du parenchyme pulmonaire chez les patients souffrant de mucoviscidose et obtenir une activité protectrice vis-à-vis des infections sévères à *P. aeruginosa*, en particulier chez les brûlés.

Plusieurs vaccins, utilisant l'alginate, le LPS, l'exotoxine A, la flagelline, ont été testés par voie orale, parentérale ou intra nasale. Si beaucoup de vaccins expérimentaux ou d'anticorps monoclonaux ont été évalués avec, pour certains, des résultats prometteurs dans des essais précliniques, très peu ont atteint le stade de l'essai clinique et aucun n'a obtenu d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) (**DÖRING, 2010**).

En 2012, deux vaccins étaient en phase d'essai clinique, aucun vaccin n'a encore pu prouver son efficacité en pratique clinique dans la prévention des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. L'utilisation d'un vaccin anti *Pseudomonas* ou d'anticorps efficaces en pratique courante demandera encore du temps (**JOHANSEN et GOTZSHE, 2008**).

L'utilisation d'antibiotiques habituellement actifs sur *P. aeruginosa* doit suivre les recommandations de bonne prescription (associations, posologie, mode et durée d'administration) pour éviter l'émergence de résistances acquises. Ceci entre dans la politique générale de bon usage des antibiotiques (**MILATOVIC et BRAVENY, 1987**).

La forte prévalence de la multirésistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* et l'absence de perspectives de développement de nouveaux antibiotiques rendent nécessaire l'exploration d'autres voies thérapeutiques. Plusieurs solutions existent, on peut choisir d'interférer avec les facteurs de virulence bactériens : tels que les protéines membranaires, le Quorum Sensing, le biofilm, les toxines bactériennes... On peut agir sur les sites de liaison bactériens (pili, fimbriae) soit en interférant avec leur synthèse (pilicides), soit en bloquant leur site actif au moyen de mono- ou oligosaccharides, l'inhibition des systèmes sécrétoires peut s'attaquer à la sécrétion des toxines, aux systèmes d'interaction hôte-bactérie ou à l'assemblage final des sous-unités de ces molécules (**SAVOIA, 2014**).

# *Chapitre III*

*Epidémiologie des infections à  
Pseudomonas aeruginosa  
multirésistante : Etat actuel en  
Algérie*

Afin de limiter les effets socio-économiques de la résistance de cette bactérie aux antibactériens existants, les sociétés savantes recommandent une étroite surveillance de l'épidémiologie de ce pathogène, permettant de suivre les tendances évolutives et conduisant à prendre des mesures nécessaires pour limiter la propagation et l'augmentation des isolats multi-résistants de *P. aeruginosa* (ABLAVI, 2016).

### **1. Définition de l'épidémiologie**

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence des maladies, de la dynamique des états de santé et des déterminants de ces variations dans une population humaine. Les définitions de l'épidémiologie sont cependant nombreuses. Discipline scientifique et science de base de la santé publique. Les études épidémiologiques ont pour objectif la prévention des problèmes de la santé. Leur finalité est donc d'améliorer la santé des populations grâce à une meilleure compréhension et connaissance des maladies. Il est important de noter que l'épidémiologie s'intéresse à un groupe d'individu. L'ensemble des individus visé par une étude constitue une population. Les études épidémiologiques sont souvent réalisées sur un échantillon de la population cible (DIONNE, 1984).

### **2. Epidémiologie de la résistance dans le monde**

La résistance aux antibiotiques chez *P. aeruginosa* est intégrée au protocole de surveillance du réseau européen (EARSN) depuis 2005. En 2009, la France a connu une forte augmentation de la proportion de résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa*. En 2011, elle reste parmi les 10 pays d'Europe rapportant une proportion de résistance située entre 10 et 25 %. Quatre pays rapportent une proportion supérieure à 25 %, dont un supérieur à 50 % (Roumanie mais avec seulement 6 souches). Au total, seuls 15 pays affichent en 2011 une proportion de résistance à la ceftazidime chez *P. aeruginosa* inférieure à 10 % (GOUGEON, 2017). La proportion de la résistance aux carbapénèmes (imipénème ou méropénème selon la molécule testée en routine dans les pays participants) est élevée dans tout l'Europe. Principalement entre 10 et 25 % incluant la France (MINCHELLA *et al.*, 2006) Pour l'ensemble des pays participants 34.7% des souches de *P. aeruginosa* sont résistantes à au moins un antibiotique et 15.7 % à au moins trois classes d'antibiotiques. Elle reste inférieure à 10 % dans 11 pays du Nord de l'Europe. Une augmentation significative de la proportion de résistance aux carbapénèmes est retrouvée dans 5 pays (Autriche, Grèce, Danemark, Chypre et la France) et une diminution significative est retrouvée dans quatre pays (Hongrie, Italie, République Tchèque et Pays-Bas) (MERADJI, 2016).



### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

**Tableau IV** : Fréquences d'isolement de *P. aeruginosa* dans le monde (**BENNANI et al 2008**)

Pays	Etats-Unis (1998-2001)	France (2006)	Maroc (2004)	Maroc (2007)	Tunisie (1995-1996)
<i>P. aeruginosa</i>	25.2%	24.4%	25%	24%	17%

#### 3. Situation épidémiologique en Etats-Unis

Aux Etats-Unis, selon l'enquête de la surveillance nationale des infections nosocomiales (NNIS), *P. aeruginosa* a été la 2<sup>ème</sup> bactérie responsable de pneumonies nosocomiales (après *S. aureus*), la 3<sup>ème</sup> bactérie responsable d'infections urinaires nosocomiales, et la 7<sup>ème</sup> bactérie responsable de bactériémies nosocomiales. (**TRAUTMANN, 2005**). Dans l'étude des 843 cas de bactériémies de 3 hôpitaux américains, en 1992, on a retrouvé que *P. aeruginosa* est impliqué dans 6.5% des cas. L'étude prospective multicentrique américaine incluant 24179 cas de bactériémies survenue de 1995 à 2002, a montré que *P. aeruginosa* est responsable de 4% des cas en moyenne, dont 4.7% ont été notées dans les services de réanimation (**WISPLINGHOFF, 2004**). Entre 1998 et 2003, la médiane des taux de résistance à la pipéracilline était de 14,3% des souches isolées dans les services de soins intensifs et de 9,2% des souches isolées des autres services. Les médianes des taux de résistance à la ceftazidime étaient dans ces mêmes services respectivement de 10,8% et 7%. Celles de l'imipénème de 13,2 % et 10% et celles de la ciprofloxacine de 29,3% et 27,4%. On note surtout une progression importante de la résistance entre les périodes 1998-2002 et 2003 ; cette augmentation est de 20% pour la résistance à la ceftazidime, de 15% pour la résistance à l'imipénème et de 9% pour la résistance à la ciprofloxacine (**ELMESKINI, 2011**).

#### 4. Situation épidémiologique en France

La dernière enquête de prévalence des infections associées aux soins organisée par Santé publique France en 2012, a montré que *P. aeruginosa* est classé au 3<sup>ème</sup> rang (8.4 %) des espèces nosocomiales, derrière *E. coli* (26 %) et *S. aureus* (15.9 %). Elle est une cause majeure d'infections pulmonaires nosocomiales (18.1 %), notamment dans les services de réanimation. Au sein des pneumopathies, il représente, avec 18.1 %, la première cause bactérienne. Les pneumopathies, les infections urinaires et les infections du site opératoire représentent au total 67 % des sites d'isolement de *P. aeruginosa*. Elle joue un rôle majeur dans les infections broncho-pulmonaires (20.5 %), notamment chez les patients ventilés, et à un degré moindre dans les infections urinaires (13.8 %) et les bactériémies (9.2 %) (**MERADJI, 2016**).

## 5. Distribution globale des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* en Algérie

Peu d'études épidémiologiques en relation avec *P. aeruginosa* sont menées en Algérie.

### 5.1. Place d'isolement de *P. aeruginosa*

*Pseudomonas aeruginosa* est l'un des principaux agents pathogènes responsables des infections liées aux soins, avec un réservoir essentiellement hospitalier, La répartition globale des souches de *P. aeruginosa* est différente de chaque pays, de chaque hôpital ou même de chaque service et de chaque nature de prélèvement (Tableau V).

**Tableau V** : Pourcentage de *P. aeruginosa* isolée par laboratoire chez les patients hospitalisés pour les années 2014, 2016, 2018 (RAHAL *et al.*, 2016 ; RAHAL *et al.*, 2018 ; RAHAL *et al.*, 2019).

Laboratoire/Années	2014 (%)	2016 (%)	2018 (%)
CHU Béni Messous labo central	8.23	15.62	18.92
CHU Béni Messous labo mère et enfants	7.01	20	NP
CHU Bab El oued	NP	19.75	12.40
CHU Blida	18.51	NP	17.16
CHU Oran	4.39	14.17	15
CHU Mostapha Bacha	16.30	NP	19.05

NP : non précisé.

A partir des rapports d'évaluation de la surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, le nombre des souches de *P. aeruginosa* isolé durant les trois années (2014, 2016, 2018) est varié d'un hôpital à un autre et d'une année à une autre. La valeur la plus basse a été enregistrée en 2014 au CHU de Oran avec un taux de (4,39%), et des taux très élevée ont été enregistrée au CHU Bab El Oued en 2016 et au CHU Mostapha Bacha en 2018 avec des taux de (19.75%) et (19.05) respectivement. Ce qui justifie l'importance du suivi de l'évolution de la fréquence d'isolement de cette bactérie. En effet Plusieurs facteurs de risque ont été déterminés dans l'augmentation des isolats de *P. aeruginosa* chez les patients hospitalisés, notamment l'infection polymicrobienne, surtout en présence de *S. aureus*, l'antibiothérapie à des spectre large, la sévérité de la pathologie sous-jacente, la durée prolongée du séjour, l'utilisation préalable des antibiotiques, la durée du cathétérisme des voies urinaires, les mauvaises conditions d'hygiène et la fréquence de la transmission manuportée par le personnel soignant (MERADJI, 2016).

### 5.2. Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe

En ce qui concerne la répartition des infections à *P. aeruginosa* selon le sexe des patients, on remarque une prédominance masculine pendant les trois années 2018, 2019, 2020 avec un taux de (53.81%), (73.45%), (63.98%) respectivement selon les études réalisées

### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

au niveau de laboratoire d'analyse microbiologique à l'hôpital militaire de Constantine (Tableau VI).

**Tableau VI :** Répartition des souches de *P. aeruginosa* selon le sexe (MEMDOUH et REDDAF 2018 ; BOUSSOUF et YAHIA CHERIF 2020 ; AMOUCHAS et BENSELMI 2021).

Sexe/Années	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)
Masculin	53.81	73.45	63.98
Féminin	46.81	46.81	36.02

Ce qui fut le cas dans plusieurs études antérieures menées sur le *P. aeruginosa* où l'on note une prédominance du sexe masculin dans les infections dues à ce dernier (LAZDUNSKI, 2003). Ces résultats sont similaires à une étude marocaine à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, au laboratoire de microbiologie durant la période [2006- 2010] étaient issus de patients de sexe masculin avec un taux de (74.1 %) (AISSA, 2012). Dans autre étude réalisée au laboratoire de bactériologie de l'hôpital El Hakim Saadan de la ville de Biskra a été constaté que le sexe masculin est prédominant par rapport au sexe féminin avec un taux de (62.5%) (NAILI et Rabab, 2019). Mais on ne peut pas conclure sur l'existence d'un lien étroit entre les infections à *P. aeruginosa* et le sexe puis que contrairement à ces résultats, d'autres études on trouve que les deux sexes s'équivalent ou même qu'il y a prédominance du sexe féminin sur le masculin (ABLAVI, 2016). La prédominance masculine peut être expliquée par l'association des autres conditions tels que le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète ainsi que d'autres pneumopathies chroniques qui surviennent beaucoup plus chez l'homme (AMOUCHAS et BENSALMI, 2021).

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

Toutes les tranches d'âge sont susceptibles aux infections par les *P. aeruginosa*. Dans l'étude réalisée en 2019 au laboratoire de bactériologie de l'hôpital El Hakim Saadan de la ville de Biskra la catégorie la plus touchée est celle de  $\geq 60$  ans et de 40 à 58 ans, avec un taux de 31.25% et 21.87% respectivement. Donc C'est la catégorie des personnes âgées qui est la plus touchée par *P. aeruginosa*, ceci peut-être, à cause d'immuno-sénescence, le déclin du système immunitaire et la prévalence très élevée de comorbidités. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Gougeon (2017) au France (NAILI et Rabab, 2019). Alors que ces résultats ne concordent pas avec ceux retrouvés à Constantine dans laboratoire d'analyse microbiologique à l'hôpital militaire régionale universitaire dans la période janvier 2019

### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

jusqu'à janvier 2020 qui trouve que l'âge moyen de la population étudiée était de 31 ans, Cette valeur est proche des données rencontrées dans la littérature et qui fluctuent entre 15.8 et 48.2 ans (**BOUSSOUF et YAHIA CHERIF, 2020**)

Dans une autre étude réalisée au niveau de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine (HMRUC) en 2020, la majorité des souches de *P. aeruginosa* ont été isolé aux deux extrémités de la vie : chez les enfants et les sujets adultes âgés de 60 ans et plus avec un taux de (23.66%) et (26.88%) respectivement. Chez les autres patients, la répartition des infections évoluait avec l'âge (8.06%), (18,28%) et (23,12%) chez les patients appartenant aux tranches d'âge [11ans-19ans], [20ans-39ans] et [40 ans à 59 ans] respectivement (**AMOUCHAS et BENSALMI, 2021**). Ceci reflète que l'âge avancé est un facteur de risque à ne pas écarter dans l'acquisition des infections nosocomiales.

Ces résultats sont comparables aux résultats internationaux qui obtenu dans une étude tunisienne ou la moitié des patients avaient plus de 60 ans (**MANSOUR, 2007**) et des données rapportées dans plusieurs centres hospitaliers en Espagne rapportant une moyenne d'âge de 63 ans (**VILLAR, 2014**).

#### 5.4. Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon le service

Selon les résultats montrés dans le (Tableau VII), le service le plus touché est celui de réanimation avec des taux de (28.32 %, 13.56%, 39.9%) suivi par le service de chirurgie avec des taux de (14.81%, 11.04%, 15,08%) respectivement pour les années 2012, 2014, 2018.

**Tableau VII** : Distribution des isolats de *P. aeruginosa* selon le service (**RAHAL et al, 2015 ; RAHAL et al, 2016 ; RAHAL et al ,2018 ; RAHAL et al 2019**).

Service	2012 (%)	2014 (%)	2016 (%)	2018 (%)
Réanimation	28.32	13.56	9.29	39.9
pneumologie	8.69	7.63	7.98	12.71
chirurgie	14.81	11.04	10.62	15.08
urgence	12.82	8.03	7.84	7.34
Pédiatrie	4.65	5.71	5.08	12.38

Ces taux sont comporables à ceux retrouvés dans plusieurs études. L'étude réalisée au CHU Fatouma Bourguiba de Monastir entre 2002 et 2005 qui rapporte que (33,5%) des souches sont isolées dans les services de réanimation et (24,3%) dans les services de chirurgie et celle faite dans différents hôpitaux de l'Ouest Algérien et qui rapporte que *P. aeruginosa* est isolé essentiellement en réanimation (65,9%), en chirurgie générale (15,2%) et en neurochirurgie

### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

(7,8%) (JENSEN *et al*, 2007). Ce qui prouve que *P. 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) (HABBI *et al*, 2020). Contrairement à ce qu'il a été retrouvée dans une étude réalisée au niveau de (HMRUC) en 2020, la prédominance s'est manifestée au niveau du service de chirurgie générale avec (16,66%) , suivi respectivement par le service de médecine interne, de médecine ambulatoire et de pédiatrie avec (13,97%) , (12,90%) et (11,83%) respectivement. Les autres services étaient moins représentés. Il s'agissait du service d'orthopédie avec (9,14 %), les patients en réanimations représentaient (8,06 %) et le service d'urologie avec (7,53%). Les services restants étant peu représentés : le service des urgences avec 4,84% suivi de service de pneumologie avec (3,76%), la neurologie représentait (3,23%) et le service de néphrologie et de cardiologie avec un taux de (2,15%). Le reste des isolats provenait des services d'hématologie, d'ORL et de psychiatrie avec (1,08%). Pour le dernier service, il s'agissait de la gynécologie représentant (0,54%) des cas. (AMOUCHAS et BENSALMI, 2021). En milieu hospitalier, l'épidémiologie de *P. aeruginosa* est endémo-épidémique, variant selon le type de l'unité concernée. Ce germe infecte surtout les sujets hospitalisés dans les unités des soins intensifs et de chirurgie, services où le risque d'infection est important vu le terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives (ELHOUSNI, 2011).

#### 5.5. Répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon la nature du prélèvement

L'étude de la répartition des isolats de *P. aeruginosa* selon la nature du prélèvement a révélé la prédominance des souches dans les pus (Tableau VIII).

**Tableau VIII :** Distribution des isolats de *P. aeruginosa* selon la nature de prélèvement. (RAHAL *et al.*, 2018 ; RAHAL *et al.*, 2019).

Nature de prélèvement	2016 (%)	2018 (%)
pus	19.40	36.57
urine	6.44	3.63
sang	7.40	7.04
Coproculture	3.45	0.95

Le diagnostic de *P. aeruginosa* se fait sur plusieurs types de prélèvement : pus, urines, sang, les prélèvements bronchiques...La plupart des souches ont été principalement isolées à

### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

---

partir des prélèvements de pus avec des taux (19.40%, 36,57%). 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 de sang en deuxième position avec des taux (7.40%, 7.04%). Suivi en troisième position à partir des urines avec des taux (6.44%, 3.63%). 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 (**HABBI et al, 2020**). Ces types de prélèvement sont les trois couramment retrouvés en tête dans les études sur le pyocyanique. Cela est expliqué par le fait que le *P. aeruginosa* est un germe nosocomial responsable surtout de surinfection des plaies chirurgicales et chez des patients qui sont fragilisés par l'acte chirurgical invasif, l'antibiothérapie ainsi que l'immunosuppression (**BENELMILI et SAHRAOUI, 2021**).

Ces résultats sont en concordance avec ceux d'une étude réalisée à l'hôpital Cheikh Zaid à Rabat entre 2006-2008, et celle dans un centre hospitalier universitaire à Monastir en 2004, qui rapportent que *P. aeruginosa* est isolé essentiellement, à partir des pus, des urines, et des hémocultures (**CHOKRI, 2009**). Mais ils sont différents de ceux retrouvés dans une étude libanaise qui note que *P. aeruginosa* est majoritairement isolé des urines (39,3 %), suivies par les prélèvements de plaies (21,2 %) et les prélèvements d'oreille (16,5 %) (**XAVIER et al, 2011**). Selon Laizid (2012), Le prélèvement respiratoire est le principale site avec un taux de (16%) ceci peut parfaitement s'expliquer par la fréquence et l'importance des colonisations à *P. aeruginosa* dans le tractus respiratoire et la forte pression antibiotiques exercée chez ces patients hospitalisés dans les services de soins intensifs Algériens Suivi de (8%) des infections touchant les grands brûlés (**LAIZID, 2012**). Ce pourcentage élevé à cause des bactéries de la peau qui sont détruites au moment de la brûlure. La brûlure, stérile dans les premières heures, est donc rapidement colonisée, initialement (dans les 48 h) par des bactéries cutanées (Cocci à Gram positif essentiellement) puis (fin de la première semaine) par d'autre bactéries de l'environnement comme *P. aeruginosa* ainsi que par des fungi. Toutefois, cette colonisation participe dans la contamination de la zone brûlée qui permet à la bactérie d'entrer dans le sang, ce qui peut causer la mort (**JENSEN et al, 2007**).

Ces variations peuvent être expliquées par l'influence du temps (durée plus ou moins longue de l'étude), de la géographie (le lieu de l'étude : un seul service isolé ou tout un

*Chapitre III : Epidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa  
multirésistante : Etat actuel en Algérie*

---

établissement de soin et par aussi le portage ou non de *P. aeruginosa* par ces patients (ABLAVI, 2016).

### 6. Comparaison des résultats de profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* en Algérie

La résistance des bactéries aux ATB pose un grand problème au niveau des hôpitaux algériens et dans le monde. Le seul fait marquant est le taux de résistance de *P. aeruginosa* aux différentes classes d'ATB testées.

**Tableau IX :** Pourcentage de *P. aeruginosa* résistants aux antibiotiques (RAHAL *et al.*, 2015 ; RAHAL *et al.*, 2016 ; RAHAL *et al.*, 2018 ; RAHAL *et al.*, 2019).

Antibiotiques/ Années	2012 (%)	2014 (%)	2016 (%)	2018 (%)
TIC	38.85	41.62	43.94	48.27
TCC	21.86	34.04	40.89	49.96
PIP	20.94	22.83	18.3	26.31
CAZ	15.10	15.40	10.02	17.17
ATM	16.57	20.17	14.87	10.66
IPM	14.72	15.41	17.42	15.75
GEN	13.08	16.35	18.20	18.70
TOB	9.62	12.12	8.74	10.68
NET	9.20	17.83	8.98	11.84
AMK	6.29	11.62	11.01	6.83
FOS	31.88	9.48	0.00	41.18
CIP	16.17	14.27	15.28	11.43
COL	NP	NP	0.47	2.36

NP : non précisé.

*Pseudomonas aeruginosa* est un germe naturellement résistant à beaucoup d'ATB. Seuls quelques ATB efficaces sont donc testés dans l'antibiogramme. Au sein de la famille des bêta-lactamines la Ticarcilline est l'ATB vis-à-vis duquel le *P. aeruginosa* a développé plus de résistance avec des taux (38.85%, 41.62%, 43.94%, 48.27%), suivi par la pipéracilline (20.94%, 22.83%, 18.3%, 26.31%), l'imipénème (14.72%, 15.41%, 17.42%, 15.75%), et la ceftazidime (15.10%, 15.40%, 10.02%, 17.17%). A Annaba, le taux de résistance est inférieur à ces résultats. La résistance aux bêta-lactamines (Ticarcilline, ceftazidime, aztréonam) est d'une

### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

---

moyenne de (17,6%) (**TOUATI, 2016**). Par comparaison à ceux d'une étude réalisée au niveau de CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou (2015- 2019) qui a trouvé des taux de résistance suivant : Ticarcilline (55 %), la pipéracilline (26.6 %), la ceftazidime (11.7 %) et enfin l'imipénème (10.2%) (**HABBI *et al.*, 2020**). On remarque des taux élevés de résistance pour la Ticarcilline et la Pipéracilline par rapport aux résultats publiés par le réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotique pour les années (2012, 2014, 2016, 2018). Pour l'imipénème, des études nationales et internationales marquent des résistances aussi élevée 48.6% en Espagne (**SEVILLANO, 2006**) ; 15.2% en France (**MINCHELLA *et al.*, 2010**), 23% à l'hôpital cheikh Zaid à Rabat (**CHOKRI, 2009**), 35% en Algérie (**DRISSI, 2008**), et 42.3% en Bulgarie (**STARTEVA *et al.*, 2007**). Ces résistances sont liées à la capacité du germe à acquérir divers mécanismes de résistance enzymatiques (pénicillinases, hyperproduction de céphalosporinase chromosomique, bêta-lactamases à spectre étendu), souvent associés à d'autres mécanismes (impermeabilité, efflux...). Le principal mécanisme par lequel *P. aeruginosa* acquiert une résistance aux bêta-lactamines est la réduction de la perméabilité par perte de porine OprD2, voie préférentielle de pénétration des carbapénèmes (**BENELMILI et SAHRAOUI, 2021**). Parmi les carbapénémases les plus répandues et les plus significatives chez le *P.aeruginosa* sont les métallobetalactamases (appartenant à la classe B de Ambler). Six groupes ont été décrits chez *P .aeruginosa* : IMP (active sur imipénème), VIM (Verona Integron-encoded Metallo betalactamase), SPM (Sao-Paulo Metallobetalactamase), AIM (Australia imipenemase), GIM (German imipenemase), DIM (Dutch imipenemase) et, plus récemment NDM-1 (New Delhi Metallobetalactamase). Elles possèdent une activité hydrolytique importante sur de nombreuses bêtalactamines à l'exception de l'Aztréonam, et une activité parfois moins marquée sur la pipéracilline (**ABLAVI, 2016**).

La classe des fluoroquinolones occupe la deuxième position après celle des bêta-lactamines par rapport aux classes vis-à-vis desquelles *P. aeruginosa* a développé plus de résistance avec des taux de (16.17%, 14.27%, 15.28%) vis-à-vis de la ciprofloxacine dans les années 2012, 2014, 2016 et une légère diminution en 2018 avec un taux de (11.43%) . Ces résultats sont moins élevés par rapport aux résultats tunisiens, iraniens et français (13%) (**DRISSI, 2008**), 55% (**SADERI, 2010**), 29% (**MINCHELLA, 2006**) respectivement.

Les aminosides testés pour *P. aeruginosa*, sont l'amikacine, la gentamicine, et la tobramycine. La famille des aminosides est la classe vis-à-vis de laquelle le *P. aeruginosa* a développé moins de résistance : les taux de la gentamicine est de (13.08%, 16.35%, 18.20%, 18.70%), suivi de tobramycine (9.62%, 12.12%, 8.74%, 10.68%) et enfin l'amikacine avec des



### Chapitre III : Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante : Etat actuel en Algérie

---

faibles pourcentages (6.29 %, 11.62%, 11.01%, 6.83%) respectivement pour les années 2012, 2014, 2016, 2018. Ces résultats sont moins élevés à ceux trouvés dans certaines études : à l'hôpital cheikh Zaid (30.3% à la gentamicine, 20.7% à l'amikacine) (**CHOKERI, 2009**). Dans une étude algérienne (19% à la tobramycine, 17% à l'amikacine, et 39% à la gentamicine) (**DRISSI, 2008**). Dans une étude tunisienne (19.2% à l'amikacine, 20.9% à la tobramycine, 39.3% à la gentamicine) (**BEN ABDALLAH et al., 2008**) et dans une étude espagnole (5.3% à l'amikacine, 54.9% à la gentamicine) (**SEVILLANO, 2006**).

Parmi tous les antibiotiques testés, la colistine représente la molécule vis-à-vis de laquelle le *P. aeruginosa* présente la plus faible résistance et qui est seulement de (0.74 %, 2.36 %) respectivement 2016 et 2018. Ce qui indique que la colistine est l'antibiotique le plus efficace contre *P. aeruginosa* cela est confirmé par une étude tunisienne dont les souches isolées de *P. aeruginosa* sont toutes sensibles à la colistine. (**BEN ABDALLAH et al, 2008**) et selon Medboua, La colistine reste le seul antibiotique auquel aucune des souches n'est résistante ce qui peut être expliqué par le fait que cet antibiotique n'est pas encore utilisé pour le traitement des infections aux entérobactéries (**MEDBOUA, 2011**).

L'évolution de la résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques pour les années 2012, 2014, 2016, 2018 était différente d'une famille à l'autre. Pour la famille des bêta-lactamines, la chose la plus remarquable était de la ceftazidime et de l'imipénème représentant la résistance la plus basse tandis que la résistance la plus grande était pour la Ticarcilline. Pour les aminosides, l'évolution de la résistance des molécules testées a marqué une diminution notable à l'année 2012 suivie d'une augmentation dans les années 2014, 2016 et 2018. La ciprofloxacine avait presque la même évolution de la résistance en 2012, 2014 et 2016 suivie d'une diminution en 2018 Ceci pourrait être dû à la diminution de la consommation de cette molécule.

La fosfomycine a connu une augmentation remarquable en 2018. Alors que l'évolution de la colistine était toujours faible. Devant le problème qui a été marqué concernant la résistance très élevée des *P. aeruginosa* aux  $\beta$ -lactamines, il faut signaler que ce problème pourrait être la conjonction d'infrastructures hospitalières inadaptées, rendant difficile l'application des règles d'hygiène et la consommation large d'antibiotiques à des doses probablement sous optimales (**NYALEDOME, 2016**).

Les données épidémiologiques montrent que si la résistance n'augmente pas de façon globale en Algérie, la nature de cette résistance devient de plus en plus inquiétante avec l'émergence de Carbapénèmes. Le risque d'extension est bien présent avec le risque d'importation à partir de pays voisins où ces souches sont plus répandues (**ACHARI, 2016**).

### *Chapitre III : Epidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa multirésistante : Etat actuel en Algérie*

---

Ceci doit donc appeler à une forte vigilance grâce au dépistage précoce de ces mécanismes de résistance mais surtout au renforcement des mesures d'hygiène autour des cas d'infection ou de portage afin d'éviter leur transmission. L'usage rationnel des antibiotiques est aussi une mesure importante de lutte contre l'apparition des résistances. À l'avenir, les solutions à ces problèmes de résistance ne résident pas uniquement dans la recherche de molécules actives sur cette bactérie, mais dans la prévention contre la diffusion de ce pathogène résistant.

# *Conclusion*

## Conclusion

---

### Conclusion

Notre travail, de même que les études nationales et internationales montrent que *P. aeruginosa* est une bactérie observée dans plusieurs unités hospitalières, mais les services de réanimation sont les plus pourvoyeurs. *P. aeruginosa* est responsable d'infections nosocomiales souvent graves. La résistance multiple de cette bactérie aux antibiotiques, pose un problème thérapeutique important. La diffusion rapide des souches résistantes aux antibiotiques représente une menace thérapeutique et épidémiologique majeure et nécessite la mise en œuvre de procédures d'hygiène strictes et des études régulières de surveillance de cette résistance. Mis à part le développement de mécanismes d'adaptation des germes pathogènes en milieu environnant, plusieurs facteurs favorisent l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance, comme l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés, l'automédication ainsi que la prescription d'un traitement antibiotique sans la réalisation d'antibiogramme standard. Bien que l'utilisation abusive et non contrôlée des antibiotiques à longterm contribué à l'émergence de la résistance aux antibiotiques, des études récentes ont pu démontrer que la résistance pouvait émerger à partir de sources anciennes et/ou environnementales, bien avant la découverte des antibiotiques.

Dans l'avenir, la solution à ce problème de résistance c'est la prévention contre la diffusion de ce pathogène, Cette lutte est basée sur les mesures de prévention de la transmission croisée soulignant les enjeux économiques de l'amélioration de l'hygiène hospitalière et de la lutte contre la surinfection acquise à l'hôpital. Il serait intéressant de mettre en œuvre un programme de formation d'hygiénistes au sein des hôpitaux ainsi que des enquêtes de consommation d'antibiotiques en Algérie, à l'hôpital comme en ville, ainsi qu'un programme d'éducation et de formation des professionnels et des usagers.

Compte tenu du pouvoir épidémique élevé de ces souches et des impasses thérapeutiques auxquelles celles-ci peuvent conduire, le dépistage et la détection des gènes de résistance sont des éléments fondamentaux de la maîtrise de leur dissémination. Néanmoins, sur le plan technique cette détection s'avère très difficile, voire impossible en Algérie, il serait donc nécessaire d'équiper les laboratoires de microbiologie du matériel approprié pour la détection rapide et fiable des gènes de résistance aux différentes classes d'antibiotiques.

En perspective, les données de la littérature citées dans cette synthèse bibliographique, méritent d'être exploitée et complétée par une partie pratique afin de les valider et caractériser mieux les facteurs de risque incriminés dans ces infections, ainsi dans l'amplification de la résistance chez les souches de *P.aeruginosa*.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

---

### A

**Ablavi I.** (2016). *Pseudomonas aeruginosa* : épidémiologie et état actuel des résistances à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. thèse de doctorat : Pharmacie. Rabat : université Mohammed V. p 52-116.

**Achari N., Benchaita A., Benchikh el fegoun R.** (2016). *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine. Mémoire pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : pharmacie. Constantine : Université de Constantine. p 3.

**Aissa k.** (2012). Profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux ATB dans les services de réanimation de l'HMIM V de rabat entre 2006 et 2010. these de doctorat. p 57.

**Akasaka T., Tanaka M., Yamaguchi A., Sato K.** (2001). Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 45(8) ; p 8.

**Amouchas N., Benselmi H.** (2021). *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* : Caractéristiques épidémiologiques et résistance aux antibiotiques Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. p 39-43.

**Anonyme 01 : Science Source.** « Find art america [en ligne] ». Find art america. 2016. Disponible sur : <https://fineartamerica.com/featured/1-mdr-pathogen-pseudomonas-aeruginosa-science-source.html>. 2016.

**Anonyme 02 : Sofia medicalistes.** Familles d'antibiotiques [en ligne]. (Page consultée le 15/05/2022) : [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Famille\\_d\\_antibiotiques.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Famille_d_antibiotiques.pdf)

**Ariane B.** (2017). Les infections a *Pseudomonas aeruginosa* et leurs traitements en 2017. Thèse pour obtenir un diplôme d'état de docteur : Pharmacie. Bretagne : Université de Rennes 1. p 14-57.

### B

**Baba A., Kazi Z., Arlet G.** (2014). Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. *Pathologie Biologie*, 62(3) : p 169–178.

**Barir O., Ghilani M.** (2011). Le Profil de résistance aux B-lactamines des souches de *Pseudomonas aeruginosa* d'origine Hospitalière. Mémoire de master : Biochimie et biologie moléculaire. Biskra : Université Mohamed khider-Biskra. p 84.

## Références bibliographiques

---

**Barker A., Vasil A., Filloux A., Ball G., Wilderman P., Vasil M.** (2004). A novel extracellular phospholipase C of *Pseudomonas aeruginosa* is required for phospholipid chemotaxis. *Mol Microbiol*, 53(4) : p 1089-98.

**Battraud P.** (2017). La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université de Lille2. p 128.

**Belas R.** (2014). Biofilms, flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria. *Trends Microbiol*, 22(9) : p 517.

**Ben Abdallah H., Noomen S., Ben Elhadj Khélifa A., Sahnoun O., Elargoubi A., Mastouri M.** (2008). Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Médecine et maladies infectieuses*. (38) : p 554-55.

**Benelmili S., sahraoui R.** (2021). Etude du profil bactériologique et de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* au niveau du CHU de Constantine. Mémoire pour l'obtention de diplôme de Master, Université Frères Mentouri Constantine. p 45-77.

**Ben haj khalifa A., Moissenet D., Vu thien H., Khedher M.** (2011). Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations Virulence. *Annales de Biologie Clinique*, 69 (4) : p 393- 403.

**Bennani B.** (2008). Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : prospective study in intensive care unit of Fez university hospital. *Saudi Journal of Anaesthesia*. p 46.

**Bentzmann S., Plésiat P.** (2011). « *Pseudomonas aeruginosa* : une virulence complexe », *Revue Francophone des Laboratoires*, (435) : p 73- 81.

**Bergogne E.** (2002). *Pseudomonas aeruginosa*. : Son rôle dans les infections respiratoires. Paris : Phase 5.

**Boudouda R.** (2015). « Caractérisations biochimique, microbiologique et mutagenèse de *Pseudomonas aeruginosa* ». Mémoire de master : Génétique Moléculaire, Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine. p 12-45.

**Boujemaa D.** (2015). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Enterobacter cloacae*. Thèse de doctorat. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid–Tlemcen. p 133.

**Boussouf O., Yahia Cherif N.** (2020). Epidémiologie et profils de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. P 29.

## Références bibliographiques

---

### C

**Cabrolier N, Bertrand X.** (2014). Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*. Journal des Anti-infectieux. p 8-12.

**Chaker H.** (2012). Régulation de l'adaptation de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* à son hôte : implication des métabolites du tryptophane. Thèse de doctorat : Sciences agricoles. France : Université de Grenoble. P 4-53.

**Chastre J. et Fagon JY.** (2002) Ventilator-associated pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. p 867-903.

**Chokri K.** (2009). La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dans l'hôpital cheikh zaid à rabat entre 2006-2008. Thèse du doctorat en pharmacie. p 49.

**Chemani C., Imberty A., de Bentzmann S., et al.** (2009). Role of LecA and LecB Lectins in *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Lung Injury and Effect of Carbohydrate Ligands. Infection and Immunity. 77(5) : p 2065-2075.

### D

**Darghout S. et Methani A.** (2016). Caractérisation morphologique, biochimique et mutagenèse des souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans la région de Constantine. Mémoire master recherche : Génétique Moléculaire. Constantine : Université des Frères Mentouri. p 58.

**Delplanque M.** (2018). Incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université de Lille. p 98.

**Dionne J.** (1984). Etude épidémiologique des infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus*. Thèse de doctorat en Sciences de l'environnement. Canada : Université de Québec. p 132.

**Döring G.** (2010). Prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Int J Med Microbiol. (300) : p 573–577.

**Drissi M.** (2008). Antibiotics susceptibility and mechanisms of  $\beta$ -lactams resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* : First report in Algeria. Médecine et maladies infectieuses. p 187-191.

### E

**El Garch F., Bogaerts P., Bebrone C., Galleni M., Glupczynski Y.** (2011). OXA-198, an acquired carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 55(10) : p 4828-4833.



## Références bibliographiques

---

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

**Elkharra D., Benhamou F., Dray A., Grenet J. (2007).** Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France, in Les infections urinaires. Springer Paris. p 1-20.

**Elmeskini k. (2011).** Etude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Thèse de doctorat. Rabat : Université de Mohammed V. p 20-117.

### F

**Filopon D. (2006).** Mécanismes de régulation impliqués dans la pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* : système de sécrétion de type III, épigénèse et quorum sensing. Thèse de doctorat : Virologie, microbiologie, immunologie. France : Université Joseph-Fourier - Grenoble I. p 201.

**Freney J., Renaud F., Leclercq R., Riegel P. (2007).**Collectif. Précis de bactériologie clinique. 2e édition. Paris : Editions Eska. p 45.

### G

**Gansmandel T. (2011).** Etude épidémiologique des résistances d'*Escherichia Coli* BLSE au centre hospitalier de Valenciennes en 2006. Thèse de doctorat en Biologie médicale. Lille : Université de Lille 2. p 145.

**Garnotel E. (2003).** Revue Française des Laboratoires, volume 2003, issue 352, Avril 2003. P 57-63.

**Gougeon A. (2017).** Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* : analyse de 181 épisodes bactériémiques documentés dans deux établissements hospitaliers du Nord de la France. Mémoire pour le diplôme d'étude spécialisé de biologie médicale. France : Université de Lille 2. p 23-141.

**Guardabassi L., Courvalin P. (2006).** Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. p 1-18.

**Guilherme P., Ramos J., Felipe L.R., Tuon F. (2013).** Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *International Journal of Infectious Diseases*. p 757–761.

### H

## Références bibliographiques

---

**Habbi A., Bouacha H., DJera K.** (2020). Epidémiologie et résistance aux ATB du *Pseudomonas aeruginosa* sur cinq ans (2015- 2019) au CHU NEDIR Mohamed de Tizi Ouzou. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie. Faculté de Médecine Département de Pharmacie. Université Mouloud Mammeri De Tizi Ouzou. p 07.

**Hafiane A., Ravaoarino M.** (2008). « Différentes méthodes de typage des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées des patients atteints de mucoviscidose ». Elsevier masson, Médecine et maladies infectieuses. (38) : p 238-47.

**Hauser A.** (2009). The type III sécrétion system of *Pseudomonas aeruginosa* : infection by injection. Nat Rev Microbiol ; 7(9) : p 654-65.

**Hoge R., Pelze A., Rosenau F., Wilhelm S.** (2010). Weapons of a pathogen : Proteases and their role in virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology. p 383-95.

### J

**Jeannot K.** (2017). Actualités sur la Résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation des antibiotiques anti-Pseudomonas. *DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale*.

**Jefferson K.,** (2004). What drives bacteria to produce a biofilm ? *FEMS Microbiol. Lett.* p 163-173.

**Jensen P., Bjarnsholt T., Phipps R., Rasmussen T. B., Calum H., Christoffersen L., Moser C., Williams P., Pressler T., Givskov M., Høiby N.** (2007). Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorumsensingcontrolled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, (153) : P 1329-1338.

**Johansen H., Gøtzsche P.** (2008). Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst.* p : 1399.

### K

**Kessler E., Ohman D.** (2013). *Handbook of Proteolytic Enzymes (Third Edition)*,p 582–592.

**Kukavica-Ibrulj I.** (2007). Génomique fonctionnelle du régulateur transcriptionnel PYCR de *Pseudomonas aeruginosa* essentiel in vivo et comparaison des cinétiques d'infection pulmonaire chronique. Thèse de doctorat. Université Laval. p 5-31.

### L

## Références bibliographiques

---

**Lagha N.** (2015). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Thèse de Doctorat, Université Abou Bekr Belkaid -Tlemcen, Algérie. p 105.

**Lazdunski A.** (2003). *Pseudomonas aeruginosa* : modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 22(6) : p 523–526.

**Lepape A.** (2003). Epidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 22(6) : p 520-522.

**Liaïd A.** (2012). Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentates au niveau du C.H.U de Tlemcen. Thèse de magistère, université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen. p 95.

### M

**Mansour W.** (2007). Clinical and epidemiological characterization of infections due to imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* at the university hospital Sahloul, Tunisia. In Annales de Biologie Clinique. p 120-390.

**Mderreg B.** (2015). Infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation : Evolution de la résistance aux antibiotiques à travers le temps. Thèse de doctorat d'état, université Mohammed V Rabat. p 204.

**Medboua C.** (2011). Caractérisation des phénotypes de résistance aux B-lactamines à large spectre des bacilles à Gram négatif isolés au niveau du laboratoire central mère et enfants du CHU Beni-Messous d'Alger. Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Magister Université Abderrahmane MIRA-Bejaia. p 71.

**Mehdi S.** (2008). La fréquence des bactéries multirésistantes à l'hôpital Hassan de Settat. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Rabat : Université Mohamed V. p 51.

**Memdough S., Reddaf N.** (2018). Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master Université Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Appliquée. p 48-69.

**Mena K., Gerba C.** (2009). Risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in water. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, (201) : p 71-115.

**Meradji S.** (2016). *Pseudomonas aeruginosa* : Facteurs de virulence et Évaluation de la résistance aux bêta-lactamines et aux quinolones. Thèse de doctorat : Microbiologie appliquée. Annaba : Université Badji Mokhtar. p 233.

## Références bibliographiques

---

**Mesli E., Berrazeg M., Drissi M., Bekkhoucha S.N., Rolain J.** (2013). Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. p 739-743.

**Mesli E.** (2014). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. Thèse de Doctorat, Université Abou Bekr Belkaid -Tlemcen, Algérie. p 126.

**Mérens A., Delacour H., Plesiat P., Cavallo J., Jeannot K.** (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. Francophone de Laboratoires, (435) : p 49-62.

**Michalska M., Wolf P.** (2015). *Pseudomonas* Exotoxin A : optimized by evolution for effective killing. *Frontiers in Microbiology*. p 963.

**Milatovic D., Braveny I.** (1987). Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol*, (6) : p 234–44.

**Minchella A., Molinari L., Alonso S., Bouziges N., Sotto A., Lavigne J.** (2006) Evolution of antimicrobial resistance against *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital between 2002 and 2006. *Pathol Biol (Paris)*. p 1-6.

**Muylaert A., Mainil I.** (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes de leur « contagiosité ».Faculté de Médecine vétérinaire. Université de liège. p 109-123.

### N

**Nadji N., Mizou A.** (2015). Détection de la formation de biofilms chez les isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*. Mémoire master recherche : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes : Constantine : Université des Frères Mentouri. p 73.

**Naili N., Rabab E.** (2019). Evaluation de la résistance aux  $\beta$ -lactamines des souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*, isolées à l'hôpital El-Hakim Saadan-Biskra. Mémoire de master université Mohamed Khider de Biskra. p 24- 27.

**Nickzad A, Déziel E.** (2013). The involvement of rhamnolipids in microbial cell adhesion and biofilm development - an approach for control ? *Lett Appl Microbiol*, 58(5) : p 447-53.

**Nyaledome A.** (2016). *Pseudomonas aeruginosa* : Epidémiologie et état actuel des résistances à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Thèse de Doctorat, Université Mohammed V, Maroc. 116 p.

### R

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum M., Benslimani A., Aboun A.** (2015).Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et

## Références bibliographiques

---

surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie.Revue bibliographique.*In* : Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques.14ème rapport d'évaluation. p 73-83.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2016).Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie.Revue bibliographique.*In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*.15ème rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2014). p 55-65.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2018).Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie.Revue bibliographique.*In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*.17ème rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2016). p 37-131.

**Rahal K., Belouni R., Tali-maamar H., Boudouane M., Missoum MFK., Benslimani A. et Aboun A.** (2019).Etat de la résistance aux antibiotiques d'autres espèces bactériennes et surveillance des bactéries multirésistantes (BMR) en Algérie.Revue bibliographique.*In* : *Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques*.19ème rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2018). p 35-140.

**Ramoul A.** (2014). Sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire des bactéries responsables d'infections respiratoires basses. Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar-Annaba, Algérie. p 157.

**Rapp C., Pulcini C., Tattevin P., Pilly E.** (2016). Maladies infectieuses et tropicales. Livre 25 Edition. p 280-390.

**Robert D.** (2013). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université d'Angers. p 125.

### **P**

**Pierrot S.** (2015). Portage de bactéries multirésistantes en structures d'accueil pour personnes âgées : Evaluation d'une politique de dépistage cible en fonction des facteurs de risque. Thèse de doctorat en Pharmacie. France : Université de lorraine. p 110.

## Références bibliographiques

---

**Poole K.** (2004). Aminoglycoside résistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 49(2) : p 479-487.

### S

**Saderi H.** (2010). Détection of Metallo- $\beta$ -lactamases producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in Tehran, Iran, Labmedicine. p 609-61.

**Sagripanti J, Bonifacino A.** (2000). Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to liquid disinfectants on contaminated surfaces before formation of biofilms, 83(6) : p 1415-22.

**Sansonetti, P.** (2018). Vie bactérienne communautaire (1) on se compte et on s'adapte : le quorum sensing .France .

**Savoia D.** (2014). New perspectives in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Future Microbiol. p 917-928.

**Safraoui I., Berrazeg M.** (2015). Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains isolated from western Algeria between 2009 and 2012. Microb Drug Resist. 20(2) : p 156-161.

**Sekhri-Arafa N.** (2011). Fréquence et marqueurs épidémiologiques de *Klebsiella pneumoniae* dans les services à haut risque infectieux au niveau du CHU Benbadis de Constantine. Thèse de doctorat : Biochimie et de Microbiologie. Constantine : Université Mentouri de Constantine. p 187.

**Sevillano S.** (2006). Resistance to antibiotics in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Pathologie Biologie. p 493-497.

**Shorr A.** (2009). Review of studies of the impact on Gram-négative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med, (37). p 1463-1469.

**Solbi S.** 2013. Effet du repiquage de *Pseudomonas aeruginosa* sur les caractères Morphologiques, biochimiques et sensibilités aux antibiotiques. Thèse de Doctorat, université Mohammed V, Rabat. p 116.

**Starteva T., Ouzouna-Raykova V., Morkova B., Todorova A., Mateva-Proevska Y., Mitov I.** (2007). Problematic Clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia Bulgaria : Current Status of antimicrobial résistance and prevailing resistance mechanisms. Journal of medical Microbiology, (56) : P 956- 963.

### T

**Terki S.** (2016). Diagnostic bactériologique des infections urinaires à *Pseudomonas aeruginosa* dans les services de réanimation et d'urologie au niveau du C.H.U de Tlemcen .Mémoire master : Microbiologie .Tlemcen : Université de Tlemcen. p 81.

## Références bibliographiques

---

**Touati M.** (2016). Antibio-résistance des bacilles à Gram négatif non fermentants isolés au niveau des services de réanimation - CHU Annaba. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en microbiologie. Université Badji Mokhtar. Annaba. p 20-45.

**Toyofuku M., Inaba T., Kiyokawa T.** (2015). Environmental factors that shape biofilm formation. Biosci. Biotechnol. Biochem. p 1-6.

**Trautmann M.** (2005). Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as reservoir of the organism. Am J Infect et Control. P 9-41.

### V

**Villar M.** (2014). Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection : à reappraisal. Medicine. p 93.

### W

**Wisplinghoff H.** (2004). Nosocomial blood stream infections in US hospitals : analysis of 24,179 cases from a prospective nation wide surveillance study. Clin Infect Dis. P 17-309.

### X

**Xavier B., Céline S., pascal C., Daniel T.** (2011).épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Elsevier masson. p 36-39.

### Z

**Zinafi N., Hafallah O.** (2018). Etude de l'activité anti-biofilm d'extraits bruts de souches d'actinobactéries vis- à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*. Mémoire master recherche : Microbiologie Moléculaire et Médicale. Bejaia : Université A. Mira. p 54.

## Résumé

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif, opportuniste, pathogène, ubiquitaire dans l'environnement, responsable d'infections graves lorsque les circonstances favorables ont réunies. Plusieurs études menées dans différents pays du monde notamment en Algérie ont montré que *P. aeruginosa* isolé essentiellement de pus et dans différents services alors que le service de réanimation était la principale source d'isolement. Ce germe représentait une prédominance masculine dans les infections dues à ce dernier avec une fréquence élevée chez les patients âgés. Le profil de sensibilité des bactéries a montré des proportions élevées de résistance à toutes les familles d'antibiotiques surtout pour la Ticarcilline, la Ceftazidime et l'Imipenème tandis que la résistance la plus basse était pour la Tobramycine et l'Amikacine, la totalité des souches sont sensibles à la colistine. Ce travail montre que la fréquence de ces souches augmente de façon inquiétante et leur réémergence représente un sérieux problème thérapeutique et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien de l'hôpital avec un usage raisonné et hiérarchisé des antibiotiques doit être préconisée, ainsi que l'application stricte des mesures d'hygiène.

**Mots clés :** Bactérie, Hôpital, *Pseudomonas aeruginosa*, Résistante aux Antibiotiques, Infections.

## Abstract

*Pseudomonas aeruginosa* a Gram-negative bacterium, opportunistic, pathogenic, ubiquitous in the environment, responsible for serious infections when favorable circumstances are met. Several studies carried out in different countries of the world, particularly in Algeria, have shown that *P. aeruginosa* isolated mainly from pus and in different departments while the intensive care unit was the primary source of isolation, This germ represented a male predominance in infections due to the latter with a high frequency in elderly patients. The sensitivity profile bacteria showed high proportions of resistance to all families of antibiotics especially for Ticarcillin, ceftazidime and imipenem while the lowest resistance was for tobramycin and amikacin, All strains are sensitive to colistin. This work shows that the frequency of these strains is increasing in a worrying way and their re-emergence represents a serious therapeutic and epidemiological problem, hence the need to set up a system for monitoring the microbial environment of the hospital with a reasoned and hierarchical use of antibiotics must be recommended, as well as the strict application of hygiene measures.

**Key word :** Bacteria, Hospital, *Pseudomonas aeruginosa*, Resistant to Antibiotics, Infections.



## ملخص

الزائفة الزنجارية هي جرثومة سالبة الجرام، انتهازية، مسببة للأمراض، منتشرة في كل مكان في البيئة، مسؤولة عن الالتهابات الخطيرة عند استيفاء الظروف المواتية. أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت في بلدان مختلفة من العالم، وخاصة في الجزائر، أن الزائفة الزنجارية معزولة بشكل رئيسي من القيح. وفي أقسام مختلفة بينما كانت وحدة العناية المركزة هي المصدر الرئيسي للعزلة، هذه الجرثومة يمثل غلبة الذكور في العدوى وارتفاع معدل الإصابة في المرضى المسنين. ملف الحساسية أظهرت البكتيريا نسب عالية من المقاومة لجميع عائلات المضادات الحيوية خاصة بالنسبة للتيكارسيلين والسيفتازيديم والإيميبينيم بينما كانت أقل مقاومة توبراميسين وأميكاسين، جميع السلالات حساسة للكوليسيتين. يوضح هذا العمل أن تواتر هذه السلالات يزداد بشكل مقلق وأن ظهورها يمثل مشكلة علاجية وبائية خطيرة، ومن هنا تأتي الحاجة إلى إنشاء نظام لرصد البيئة الميكروبية للمستشفى باستخدام منطقي وهرمي للمضادات الحيوية، وكذلك التطبيق الصارم لإجراءات النظافة.

**الكلمات المفتاحية:** البكتيريا، المستشفى، الزائفة الزنجارية، مقاومة المضادات الحيوية، الالتهابات.