



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie.

قسم: ميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des microorganismes.

Intitulé :

**Epidémiologie et profils de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*
à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine
(HMRUC)**

Présenté et soutenu par : *BOUSSOUF Oumnia*

Le : 30/09/2020

YAHIA CHERIF Nadjet

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : *ABDELAZIZ Wided* (Maître de conférences B- UFM Constantine1).

Rapporteur : *SEKHRI-ARAF A Nedjouda* (Maître de conférences A - UFM Constantine1).

Examinatrice : *MEZIANI Meriem* (Maître assistante A - UFM Constantine1).

Année universitaire

2019- 2020

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude et remercier Mme **Sakhrí-Arafa Nedjouda**. Pour avoir accepté d'encadrer notre travail, pour ses conseils, et son aide ainsi que pour sa gentillesse et sa disponibilité, son assistance et son soutien indéfectible.*

*En second lieu, nous tenons à remercier Docteur **Ramdhaní**, médecin à l'HMURC pour nous avoir fait bénéficier de son expérience et de ses précieux conseils.*

*Nous tenons également à exprimer notre gratitude et nos vifs remerciements au Professeur **Hamada** pour son collaboration pour l'autorisation de stage a l'HMURC.*

Nos vifs remerciements pour les membres de jury à qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

*A Melle **ABDELAZIZ Wided** et Melle **Meziani Meriem***

d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

NOS profonds remerciements vont également à tous les enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans et les Personnes qui nous ont aidé et contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.

Merci

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

A mon très cher papa

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes très chers frères et sœurs

Kenza, Dallel, Djamel Eddine, Ali, et Mouhamed Taher, Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A

Toute la promotion de BMM 2019 Tous mes proches de près et de loin.

Nadjet

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents

Boussouf Ali et Boussouf Fatima. C'est avec une réelle fierté que je vous dédie spécialement ce travail. Vous m'avez toujours dit de faire de loin mieux que vous, et m'avez tant donné en m'aimant, en m'encourageant, afin que ce jour puisse arriver. Acceptez ce travail en guise de reconnaissance.

Que Dieu puisse vous permettre de jouir du fruit de votre labeur.

A mes frères et ma sœur

Khaoula, Taki, et Mouatez : vous avez toujours été à mes petits soins et m'avez toujours encouragé. Que la grâce du Seigneur soit toujours sur vous et nous aide à être toujours présents les uns pour les autres. Recevez toute ma gratitude à travers ce travail.

A l'ensemble de mes collègues et ami(e)s de BMM 2019

Spécialement : Zarrouk Hayet, Bouchelagheme Imen quelques mots ne suffisent pas pour décrire ce que nous avons vécu, j'userai des pages pour exprimer mon expérience avec chacun de vous. Ce fut une très belle expérience. Je vous souhaite la réussite et le succès dans tout ce que vous entreprendrez.

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, la finalisation de ce travail ou autre. Ne pouvant pas tous vous citer, je demande à travers ce travail la bénédiction du Tout puissant dans votre vie.

Oumnia

Résumé

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif, pathogène, responsable d'un nombre important d'infections nosocomiales, cette bactérie opportuniste, montre une capacité de résistance à la plupart des antibiotiques utilisés, sa pathogénicité repose sur un arsenal complexe constitué de facteurs solubles et d'attributs cellulaires.

L'objectif de ce travail est l'isolement et l'identification des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de divers prélèvements dans différents services de l'HMRUC ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques.

Au cours de notre étude, 113 souches de *P. aeruginosa* ont été isolées dont 22.12 % proviennent du service de pédiatrie. Ces souches sont essentiellement isolées à partir des prélèvements de pus 36.28%.

L'étude de la résistance a révélé que les taux de résistances sont 5.3% à la ceftazidime, 4.42% à l'imipénème, 15.9 % à la gentamicine et 17.68 % aux fluoroquinolones, et 52.21% pour la rifampicine représentant le taux le plus élevé.

Selon notre étude, dix-sept de nos isolats, environ 15% des souches étaient résistantes à la fois à plus de trois groupes d'antibiotiques. La fréquence globale d'isolement des BLSE est de 5% (six sur 113).

Au terme de cette étude nous rappelons les recommandations d'hygiène individuelle et collective et l'utilisation rationnelle des antibiotiques pour éviter l'émergence de nouvelles résistances.

Mots clé : *Pseudomonas aeruginosa*, infections nosocomiales, antibiotique, la résistance aux antibiotiques, BLSE.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a pathogenic Gram negative bacterium responsible for important number of nosocomial infections.

This opportunistic bacterium shows a capacity for resistance to most antibiotics, its pathogenicity based on a complex arsenal constitutes of soluble factors and cell attributes.

The objective of this work is the identification of the bacteriological characteristics of strains isolated from various samples in different departments of the HUMRC and their antibiotic resistance profiles.

In our study, 113 strains of *P. aeruginosa* were isolated, of which 22, 12% were from the paediatric ward. These pathogens were isolated mainly from pus samples 36, 28%.

The study of the resistance revealed that the resistance rates are: 5, 3% with ceftazidim, 4,42 % with imipenem, 15,9 % with gentamicin and 17,68% with fluoroquinolons, Rifampicin represent the highest level of resistance with 52, 21%. According to our study seventeen of our isolates, about 15 strains were resistant to more than three groups of antibiotics. The overall frequency of the extended spectrum beta-lactamases (ESBL) is 5%.

After this study we review recommendation of individual and collective hygiene especially and the rational use of antibiotics to prevent emergence of new resistance.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antibiotic, antibiotic resistance, ESBL.

ملخص

الزائفة الزنجارية: هي بكتيريا سالبة الجرام ممرضة مسؤولة عن العديد من الالتهابات داخل المستشفيات. هذه البكتيرية الانتهازية لديها القدرة على التكيف اتجاه المضادات الحيوية. معظمها ناتجة عن عدة عوامل منها من يتم إنتاجها في الوسط الخارجي وأخري مرتبطة بالخلية البكتيرية. الهدف من هذا العمل هو تحديد الخصائص البكتريولوجية للسلاطات المعزولة لمختلف العينات في مختلف أقسام المستشفى العسكري بقسنطينة وأيضا تحديد ملامح مقاومة المضادات الحيوية الخاصة بهم.

في دراستنا تم عزل 113 سلالة في الزائفة الزنجارية منها 22.12% من وحدة طب الأطفال، 36.28% سجلت من عينات القيح. كشفت دراسة المقاومة بان معدلات المقاومة هي: 5.03% السيفتازيديم، 4.42% ايميبينام، 15.9% جنتاميسين، 17.68% الفلوروكينولونات، ومعدل المقاومة الاكبر سجل للغيفامبيسين بنسبة 52.21%.

17 عينة حوالي 15% من السلاطات المعزولة أظهرت مقاومتها لأكثر من 3 مجموعات للمضادات الحيوية.

النسبة الإجمالية للبكتيريا للبيتاكتماز ذات الطيف الموسع هي 5% (حوالي 6 من السلاطات المعزولة).

في الأخير لتجنب ظهور مقاومات جديدة للبكتيريا وجب علينا استعمال العقلاني للمضادات الحيوية وضرورة الالتزام بالنظافة الفردية والجماعية.

الكلمات المفتاحية: الزائفة الزنجارية، عدوى المستشفيات، المضادات الحيوية، مقاومة المضادات الحيوية، بيتاكتماز ذات الطيف الموسع.

Liste des abréviations

AARN : Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques.

ADH : Arginine d'Hydrolase.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADP : Adénosine diphosphate

AHL : Acylhomosérine Lactone.

AME : Enzymes modifiant les aminosides.

AMP : Adénosine monophosphate.

AMP C : Céphalosporinase chromosomique de type C.

ARN16s: ARN ribosomique 16S.

BLSE : Béta-lactamases à spectre étendu.

BMR : Bactéries Multirésistantes.

°C : Degré Celsius.

C1G : Céphalosporine de première génération.

C2G : Céphalosporine de deuxième génération.

C.C.I : Chirurgie Infantile Clinique.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

C.T.C.V : Chirurgie Cardiaque Thoracique et Vasculaire.

3D : tridimensionnelle générée par ordinateur.

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

ECBU : Examen cytbactériologique des urines.

ETA : Exotoxine A.

EU/EEA : European Union /European Economic Area.

HMRUC : Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine.

IgA : Immunoglobuline A.

IgG : Immunoglobuline G.

KDa: Kilo Dalton.

LDC : Lysine décarboxylase.

LPS : Lipopolysaccharides.

ODC : Ornithine décarboxylase.

OMP : Outre Membrane Protéines.

ONERBA : Observatoire Nation

al d'Epidémiologie et de la Résistance aux Antibiotiques.

ONPG :Otho-Nitrophényl-Galacto-Pyrannoside.

OprM : Outer Membrane Protein M.

OprD : Outer Membrane Protein D

Ord : Outer Membrane Protein F.

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie pH.

PDP : Prélèvement Distal Protégé.

pH : Potentiel Hydrogène.

PLP : Protéine de Liaison à la Pénicilline.

QRDR : Quinolone Resistance Dataminings Régions.

QS : Quorum-Sensing.

R-AHL : le complexe régulateur- Acylhomosérine Lactone.

Sm : Small.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
Tableau 2 : Principales familles des antibiotiques et leur mode d'action.....	16
Tableau 3 : Taux de résistances des 113 souches.....	34

Liste des figures

Figure 1 : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
Figure 2 : Les différents aspects de colonies de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
Figure 3 : Génome circulaire de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
Figure 4 : Les infections causées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
Figure 5 : Structure du lipopolysaccharide.....	9
Figure 6 : Modèle de formation d'un biofilm par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
Figure 7 : les facteurs de virulence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
Figure 8 : Schéma représentant le mécanisme de quorum sensing.....	14
Figure 9 : Principales cibles des antibiotiques.....	15
Figure 10 : Pourcentage de souches résistantes à la ceftazidime, par pays, EU/EEA, 2012.....	24
Figure 11 : Pourcentage de souches résistantes aux carbapénèmes, par pays, en Europe en 2015.....	25
Figure 12 : Répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon le sexe.....	29
Figure 13 : répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon l'origine	31
Figure 14 : La répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon les unités.....	31
Figure 15 : La répartition des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon les services.....	32
Figure 16 : La répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon a nature de prélèvement.....	33
Figure 17 : Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées chez les patients hospitalisés.....	38
Figure 18 : Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées	

chez les patients externes.....	39
Figure 19 : Profil de résistance des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service de pédiatrie.....	40
Figure 20 : Profil de résistance des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service d'orthopédie.....	41
Figure 21 : Profil de résistance des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service de la médecine interne.....	42
Figure 22 : Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées en fonction du prélèvement.....	43
Figure 23 : Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées à partir de l'urée.....	45
Figure 24 : Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées à partir de prélèvement broncho-pulmonaire.....	46
Figure 25 : Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> BLSE selon le sexe.....	48
Figure 26 : Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> BLSE selon le service.....	49
Figure 27 : Répartition des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> BLSE selon le type de prélèvement.....	49

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	3
1. Définition et caractéristiques générales.....	3
1.1. Classification.....	3
1.2. Habitat.....	3
1.3. Caractères morphologiques.....	4
1.4. Caractères cultureux.....	4
1.5. Caractères génomiques.....	5
1.6. Caractères biochimiques.....	6
2. Pathogénicité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	7
3. Pouvoir pathogène.....	7
3.1. Facteur de virulence.....	7
2.2.1. Les facteurs de virulence associés à la bactérie.....	8
2.2.2. Les facteur de virulence sécrétés.....	10
2.2. Régulation de l'expression des facteurs de virulence.....	13
Chapitre II : les antibiotiques.....	15
1. Définition des antibiotiques.....	15
2. Principales familles des anti-<i>Pseudomonas</i> et leur mode d'action.....	16
3. La résistance aux antibiotiques.....	18
3.1. Notion de résistance bactérienne.....	18
3.2. Les mécanismes de résistance.....	18
3.2.1. La résistance naturelle.....	18
3.2.2. La résistance acquise.....	18
3.2.3. La résistance croisée et Co-résistance.....	18
3.2.4. La multi résistance.....	19
3.3. Les mécanismes de résistance par famille d'antibiotique	19
3.3.1. Les β -lactamines.....	19
3.3.2. Les aminosides.....	21
3.3.3. Les quinolones.....	22

Chapitre III : Epidémiologie de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
1. Vecteur et réservoir	23
2. Epidémiologie de la résistance	23
2.1. Situation épidémiologique dans le monde.....	23
2.2. Situation épidémiologique en Algérie.....	25
3. Épidémiologie des infections	26
3.1. Situation épidémiologique dans le monde.....	26
3.2. Situation épidémiologique en Algérie.....	26
Chapitre 4 : Etude statistique	27
Matériel	27
1.1. Centre et durée de l'étude.....	27
1.2. Critères d'inclusion.....	27
1.3. Critères d'exclusion.....	28
1.4. Recueil des données.....	28
1.5. La nature des échantillons.....	28
Résultats et discussion	29
1. Distribution globale des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
1.6. Répartition selon le sexe.....	29
1.7. Répartition selon l'âge des patients.....	30
1.8. Répartition selon l'origine.....	30
1.9. Répartition selon les unités.....	31
1.10. Répartition par service.....	32
1.11. Répartition selon le type de prélèvement.....	33
2. Profil de résistance globale aux antibiotiques des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34

3. Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées selon l'origine.....	37
3.1. Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées chez les patients hospitalisés.....	37
3.2. Profil de résistance des souches de <i>P. aeruginosa</i> isolées chez les patients externes...38	
4. Répartition des souches résistantes de <i>P. aeruginosa</i> aux antibiotiques selon le service.....	40
4.1. Profil de résistance des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service de pédiatrie.....	40
4.2. Profil de résistance des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service d'orthopédie.....	41
4.3. Profil de résistance des isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> au service de la médecine interne	41
5. Profil de résistance des isolats de <i>P. aeruginosa</i> aux différents types de prélèvements.....	43
5.1. Profil de résistance des souches de <i>P. aeruginosa</i> isolées à partir des pus.....	43
5.2. Profil de résistances des souches <i>P. aeruginosa</i> isolées à partir de l'urée	44
5.3. Profil de résistance des souches de <i>P. aeruginosa</i> isolées à partir de prélèvement broncho-pulmonaire.....	45
6. Prévalence des isolats multi-résistants.....	46
7. Distribution des souches de <i>P. aeruginosa</i> BLSE.....	47
7.1. Distribution des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> BLSE selon le sexe.....	48
7.2. Distribution des souches de <i>P. aeruginosa</i> BLSE selon le service.....	48
7.3. Distribution des souches de BLSE selon le type de prélèvement.....	49
Conclusion	50
Perspectives et recommandations	51

Références bibliographiques.....53

Introduction

Introduction

Pseudomonas aeruginosa, autrement connue sous le nom de bacille pyocyanique, est une bactérie à Gram négatif, (**Khalilzadeh, 2009**), 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 (**Memdouh et Reddaf, 2018**).

Grâce à la flexibilité génétique fournie par son grand génome, le *Pseudomonas aeruginosa* est doté d'une capacité d'adaptation incroyable à des conditions minimales nutritionnelles, et est capable de supporter de variables conditions physiques lui permettant de persister en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire (**Sadikot et al.,2015 ; Lister et al.,2009**).

Avec un large arsenal de facteurs de virulence, il provoque une gamme d'infections aiguë et chronique en milieu communautaire, mais surtout en milieu hospitalier où il est impliqué dans diverses infections associées aux soins. Responsable de 10 à 20% des infections nosocomiales, le bacille pyocyanique est considéré comme un sérieux problème de santé publique (**Guilherme et al., 2013 ; Bricha et al.,2009**).

P. 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**).

Les objectifs de notre travail sont :

- Etudier l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa*, à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMURC).
- Déterminer les profils de résistance des souches étudiées.

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur *Pseudomonas aeruginosa*

1. Définition et caractéristiques générales

Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique est un agent pathogène, bactérien qui depuis quelques décennies pose de réels problèmes thérapeutiques. Fut découverte par Carle GESSARD en 1882 (El meskini, 2011).

Il constitue l'espèce la plus importante du genre *Pseudomonas*, et représente à lui seul 90% des bactéries de ce groupe isolées en clinique humaine (Mérens *et al.*, 2013).

1.1. Classification

Le genre *Pseudomonas* regroupe 7 espèces : *P. aeruginosa*, *P. chlororaphis*, *P. fluorescens*, *P. pertucinogena*, *P. putida*, *P. stutzeri* et *P. syringae*. *P. aeruginosa* est l'espèce type du genre *Pseudomonas*. Sa taxinomie est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Taxinomie de *Pseudomonas aeruginosa* (Chaker, 2012).

Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Prokaryota</i>
Division	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gammaproteobacteria</i>
Ordre	<i>Pseudomonadales</i>
Famille	<i>Pseudomonadaceae</i>
Genre	<i>Pseudomonas</i>
Espèce	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

1.2. Habitat

Pseudomonas aeruginosa est largement répandu dans l'environnement. C'est une bactérie 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. *P. aeruginosa* est très présent en milieu hospitalier (il est responsable de 11% des infections nosocomiales).

Dans son environnement naturel, *P. aeruginosa* vit sous forme planctonique, mobile ou à l'état sessile (fixé sur un support) dans un biofilm, attaché à une surface inerte ou une source de substrat (Chaker, 2012).

1.3. Caractères morphologiques

P. aeruginosa est une bactérie à Gram négatif, sous forme bacillaire, fine, et droite de 0,5 à 0,8 μm de diamètre sur 1,5 à 3,0 μm de longueur, se présentant de manière isolée ou groupée par deux ou en courtes chaînes, mobiles grâce à une ciliature mono triche, et dépourvu de spores et de capsule (Khalilzadeh, 2009).

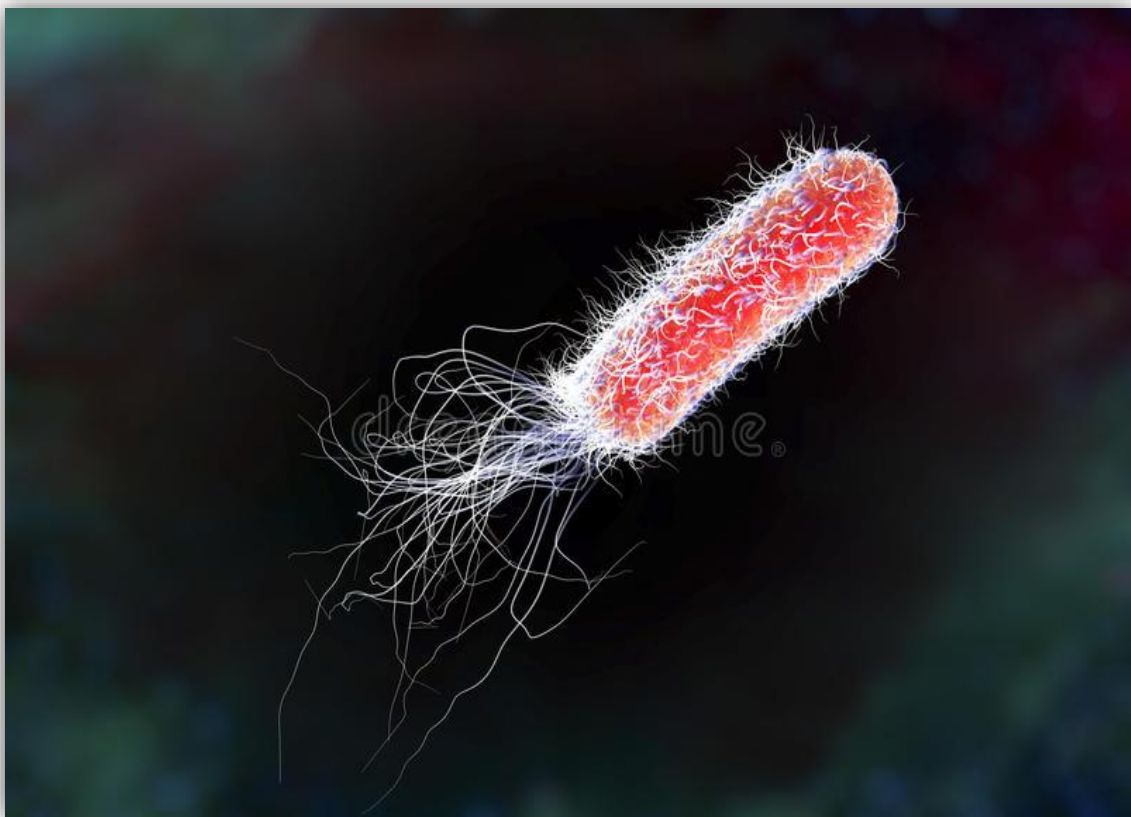


Figure 1 : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) *P. aeruginosa*.

(<https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-pseudomonas-aeruginosa-bact%C3%A9rie-image80620384>).

1.4. Caractères cultureux

Le bacille pyocyanique est une bactérie à besoins très limités, 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...) (**Memdough et Reddaf, 2018**).

Il existe trois types de colonies de *P. aeruginosa* :

- **Les colonies larges** : sont grandes, rugueuses convexes et lisses.
- **Les colonies muqueuses** : sont bombées, opaques visqueuses, filantes ou parfois coulantes. Elles possèdent une pseudo-capsule constituée d'alginate.
- **Les colonies Sm (Small)** : sont rondes petites, convexes et lisses (**Touati, 2013**).

Pseudomonas aeruginosa produit deux types de pigments (fluorescent ou non) qui servent à son identification. Ils peuvent être mis en évidence dans le milieu de King B et King A.

- **Pyoverdine** : pigment jaune-vert fluorescent, soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme.
- **Pyocyanine** (phénazinique) : pigment bleu-vert non fluorescent soluble dans l'eau et le chloroforme (**Darghout et Methani, 2016**).

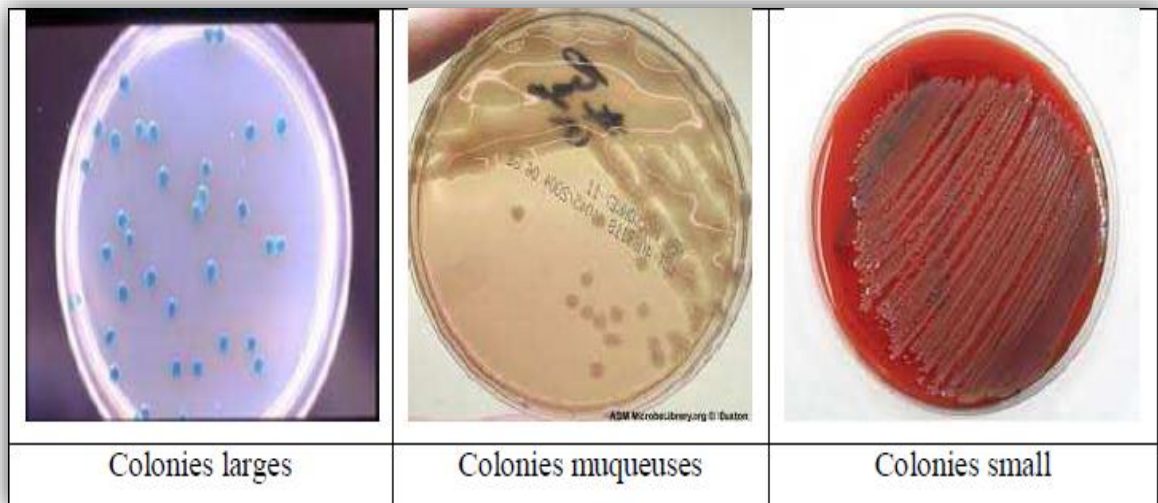


Figure 2 : Les différents aspects de colonies de *P. aeruginosa* (**Nadji et Mizou, 2015**).

1.5. Caractères génomiques

Le génome de *P. aeruginosa* a été entièrement séquencé en 2000. Il s'agit d'un des plus grands génomes bactériens connus 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).

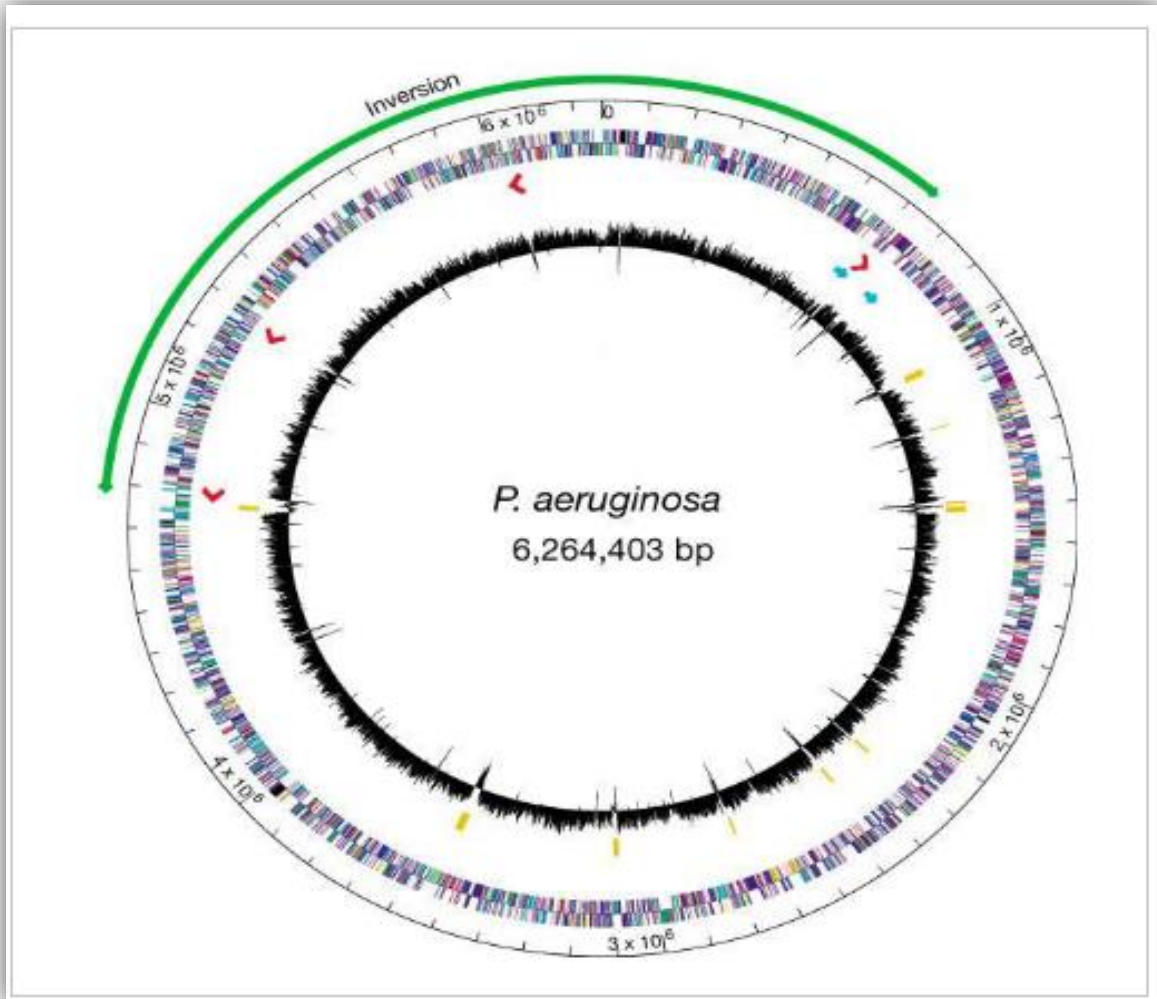


Figure 3 : Génome circulaire de *Pseudomonas aeruginosa* (Darghout et Methani, 2016).

1.6. Caractères biochimiques

P. aeruginosa présente un métabolisme oxydatif (non fermentant), réduit généralement les nitrates au-delà des nitrites et produit de l'ammoniac à partir de la dégradation de l'acétamide.

Elle donne des réponses positives pour les tests : catalase, oxydase, Arginine d'hydrolase (ADH), citrate de Simmons, et la gélatinase, et des réponses négatives pour les tests suivants : Lysine décarboxylase (LDC), Ornithine décarboxylase (ODC), indole, β - galactosidase

(quelques souches hydrolysent l'ONPG au moyen d'une enzyme différente de la β -galactosidase (Zinafi et Hafallah, 2018).

2. Pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa*

2.1. Pouvoir pathogène

P. 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).

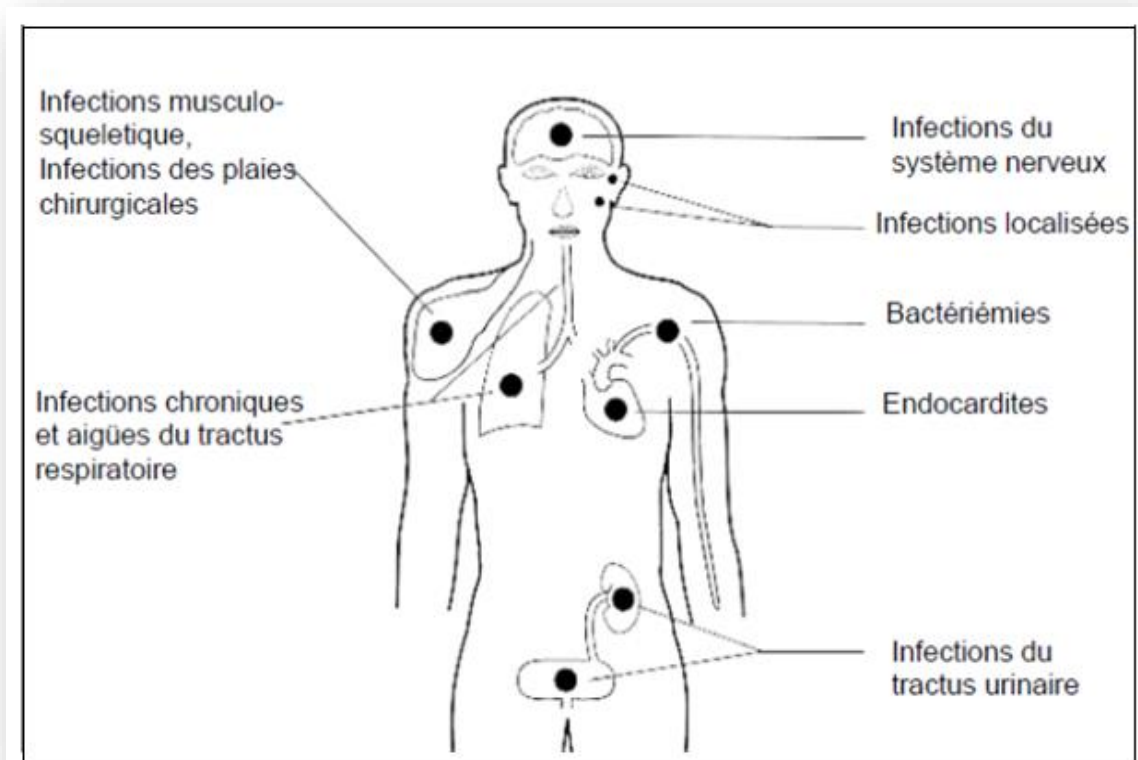


Figure 4 : Les infections causées par *Pseudomonas aeruginosa* (Elmeskini ,2011).

2.2. Facteurs de virulences

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 l'invasion, **(Ben Haj Khalifa et al.,2011)**. Ces derniers se composent en 2 types :

2.2.1. Les facteurs de virulence associés à la bactérie

Sont généralement impliqués dans la phase de colonisation et l'infection chronique **(Chaker,2012)**.

- Le flagelle

Le flagelle bactérien est une structure rotative actionnée par un moteur situé à la base, qui entraîne un filament agissant comme une hélice.

Il est responsable de la mobilité de type « swimming » dans un environnement aqueux et une mobilité de type « swarming » permettant le déplacement sur des surfaces semi solides **(Chaker, 2012)**.

L'implication du flagelle dans la pathogénicité ; se représentant par son adhérence aux cellules épithéliales respiratoires, et aussi dans l'induction de la réponse inflammatoire (il est très immunogène) **(Ben Haj Khalifa et al.,2011)**.

- Les pili de type IV

Le pilus de type IV est la principale adhésine de *P. aeruginosa* responsable de l'adhésion aux cellules épithéliales. Les *pili* de type IV sont impliqués dans les mobilités de type "twitching" et de type "swarming" **(Ben Haj Khalifa et al., 2011)**.

- Facteur d'attachement de type fimbriae

Récemment mis en évidence chez *P. aeruginosa*, ce type de pilus est nécessaire pour l'adhérence à des surfaces inertes et dans la formation du biofilm **(Vallet et al.,2001)**.

- Les lipopolysaccharides

Les LPS localisés dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif sont également présents chez *P. aeruginosa*. La molécule de LPS peut être divisée en trois parties :

- Le lipide A, aussi appelé endotoxine, est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort,
- Le cœur oligosaccharidique se subdivise en un cœur interne et un autre externe ; qui est responsable à la fixation de la bactérie sur la cellule épithéliale,

- L'antigène O qui est une région polysaccharidique variable

Selon que l'antigène O est présent ou absent sur le cœur oligosaccharidique, on parle respectivement de phénotype lisse ou rugueux. Le phénotype lisse a été souvent décrit comme plus virulent qu'un mutant isogénique possédant un phénotype rugueux (Meradji, 2016).

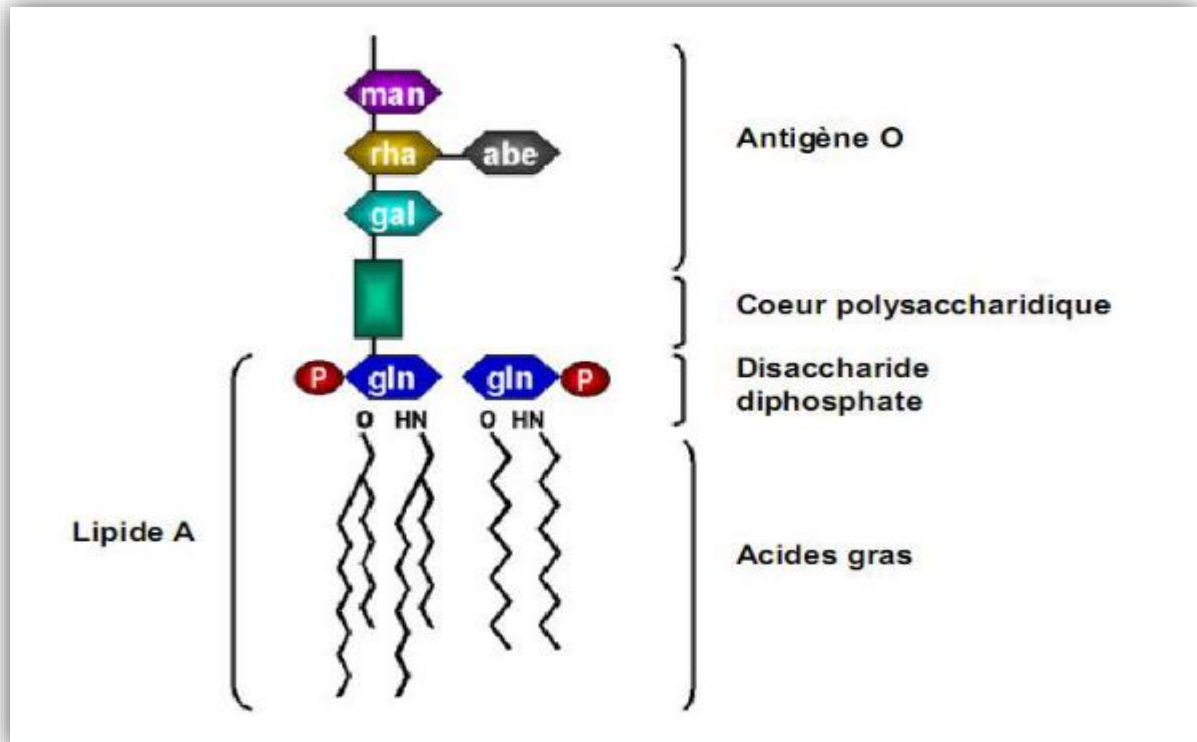


Figure 5 : Structure du lipopolysaccharide (Miller *et al.*,2005).

- L'alginate

L'alginate est un exopolysaccharide extracellulaire produit par *P. aeruginosa* durant les deux phases aiguë et chronique de l'infection, en réponse à certaines circonstances environnementales (déshydratation, limitation nutritive). Il réalise une véritable capsule visqueuse impliquée dans l'adhésion de la bactérie aux épithéliums et à la structuration du biofilm. La surproduction d'alginate protège *P. aeruginosa* des antibiotiques et permet également d'atténuer la réponse immunitaire (Khalilzadeh, 2009 ; Chaker, 2012 ; Mérens *et al.*, 2013).

- Le biofilm

Le biofilm est une matrice extra-cellulaire composée d'exopolysaccharides, d'acides nucléiques et de protéines, et formant des structures souvent hétérogènes en forme de

champignons, à l'intérieur desquelles sont enchâssées des microcolonies bactériennes (Kukavica-Ibrulj., 2007 ; Ben Haj Khalifa *et al.*, 2011). Il représente un mode de croissance bactérienne permettant la survie dans les environnements hostiles et la colonisation de nouvelles surfaces par dispersion (Wilkins *et al.*, 2014).

Impliqué dans la persistance de l'infection chronique, il se développe sur les supports inertes (Surfaces, siphons), sur les matériels médicaux (sondes urinaires, cathéters vasculaires, sondes d'intubation, lentilles de contact) mais également sur les tissus vivants (Moreau-Maquis *et al.*, 2008). Cette couche de biofilm protectrice, dont la formation se fait en trois étapes (attachement, prolifération, structuration), gêne la pénétration des antibiotiques et permet une résistance à la phagocytose et aux anticorps (Ben Haj Khalifa *et al.*, 2011).

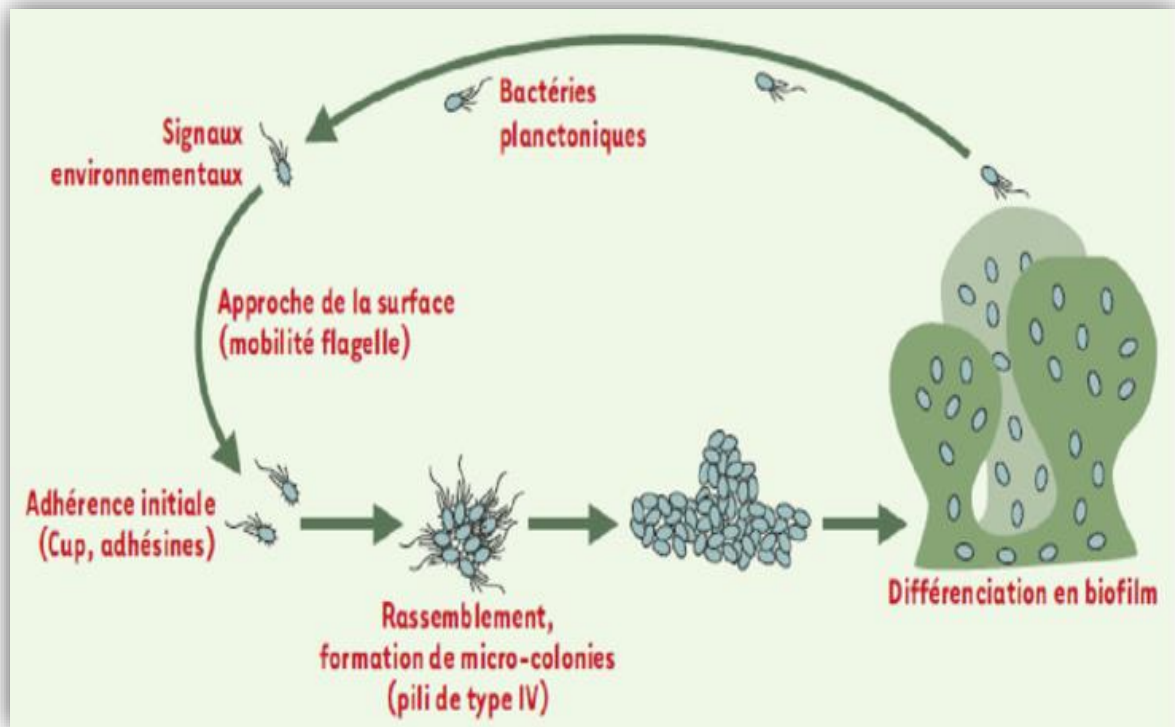


Figure 6 : Modèle de formation d'un biofilm par *Pseudomonas aeruginosa*.

(https://www.researchgate.net/figure/Etapes-de-formation-dun-biofilm-bacterien-sur-une-surface-immeree-Filloux-Vallet_fig2_306324025)

2.2.2. Facteurs de virulence sécrétés

Sont généralement impliqués dans l'infection aiguë et sont les plus toxiques (Chaker, 2012).

- L'exotoxine A (ETA)

C'est une protéine sécrétée sous forme de pro-toxine inactive dans l'espace intercellulaire via le système de sécrétion de type II (**Khalilzadeh, 2009**).

L'exotoxine A est composée de deux domaines : le domaine A (26 kDa) qui possède l'activité mono-ADP-ribosyltransférase et le domaine B (45 kDa) qui interagit spécifiquement avec le récepteur présent à la surface de la cellule hôte et entraîne un arrêt de la synthèse protéique et provoque la mort de la cellule cible par nécrose (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**).

- **Pyoverdine**

Les pathogènes comme *Pseudomonas aeruginosa* nécessitent des concentrations très importantes en fer pour leurs cycles infectieux. Pour cela ils ont évolué en développant plusieurs stratégies en vue d'acquérir, transporter et rendre soluble le fer et la méthode la plus répandue est la production de composés chélatants le fer : les sidérophores.

Le sidérophore chélate le fer dans l'environnement extracellulaire.

Le complexe moléculaire résultant, le Ferri-sidérophore, est ensuite transporté à l'intérieur du cytoplasme via des récepteurs membranaires sphériques pour ces complexes.

P. aeruginosa produit un sidérophore majeur appelé pyoverdine (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**), ce dernier joue également un rôle important dans la virulence de *Pseudomonas aeruginosa*, notamment par régulation de l'expression d'autres facteurs de virulence comme l'exotoxine (**Chaker, 2012**).

- **Pyocyanine**

La pyocyanine est un pigment bleu sécrété par la bactérie et impliqué dans de nombreux mécanismes de pathogénicité. Elle réprime la réponse immunitaire de la cellule hôte et induit l'apoptose des neutrophiles (**Darghout et Methani, 2016**).

- **Elastase**

L'activité élastase de *P. aeruginosa* est médiée par l'action combinée de deux enzymes protéolytiques, LasA et LasB (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**).

Les élastases LasA et LasB, perturbent quant à elles certaines fonctions physiologiques en dégradant l'élastine nécessaire notamment à la contraction et l'extension du tissu pulmonaire. LasB est également capable d'inactiver d'autres protéines comme les IgA, les IgG et des composés du complément modulant ainsi la réponse immunitaire (**Filopon, 2006**).

– **Les phospholipases C**

Les phospholipases sont des enzymes extracellulaires thermolabiles ; Certaines ont une activité hémolytique (PlcN et PlcH) et peuvent jouer un rôle dans la mobilité de type « twitching » comme PlcB (**Ben Haj Khalifa et al., 2011 ; Filopon,2006**).

- **Les rhamnolipides**

Sont des glycolipides extracellulaires qui possèdent un pouvoir détergent sur les phospholipides du surfactant pulmonaires ce qui les rend ainsi plus accessibles aux phospholipases bactériennes (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**).

- **Exoenzymes à travers Le système de sécrétion de type III**

Pseudomonas aeruginosa utilise un système de sécrétion de type III qui est un déterminant majeur de la virulence et permet à la bactérie d'injecter ses toxines dans la cellule hôte.

Il existe quatre types d'exoenzymes :

- **ExoS** ; une ADP-ribosyltransférase, nécessaire à la destruction des tissus au site de l'inflammation et à la dissémination bactérienne,
- **ExoT** ; une exotoxine qui semble interférer avec l'organisation des filaments d'actine, empêche l'exocytose, la progression du cycle cellulaire et la phagocytose,
- **ExoU** ; une toxine nécrotique qui détruit les membranes cellulaires induisant la perméabilité des cellules épithéliales, des macrophages et des fibroblastes,
- **ExoY** ; une adénylate cyclase induisant une accumulation d'AMP cyclique dans les cellules intoxiquées de l'hôte (**Elmeskini ,2011**).

- **Les lectines solubles**

Deux lectines solubles ont été identifiées, dont l'activité est dépendante du calcium. Elles peuvent être détectées au niveau du cytoplasme ainsi qu'au niveau de la membrane externe de la bactérie (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**). La lectine PA-IL, protéine de 12,7 kDa, interagit spécifiquement avec le D-galactose.

Le rôle de cette lectine durant le processus infectieux serait multiple. Elle pourrait faciliter la formation d'agrégats ou de colonies bactériennes par l'intermédiaire des dérivés de galactose présents sur les LPS), protégeant ainsi les bactéries des défenses immunitaires. De la même manière, elle serait impliquée dans la formation et la stabilisation du biofilm.

La seconde molécule de type lectine (PA-IIL) ; inhibe le battement ciliaire des cellules pulmonaires et participe également à la formation du biofilm. En s'associant aux glycoconjugués présents à la surface de la bactérie, elle participerait aux interactions bactérie-hôte ou bactérie-bactérie (Mérens *et al.*, 2013).

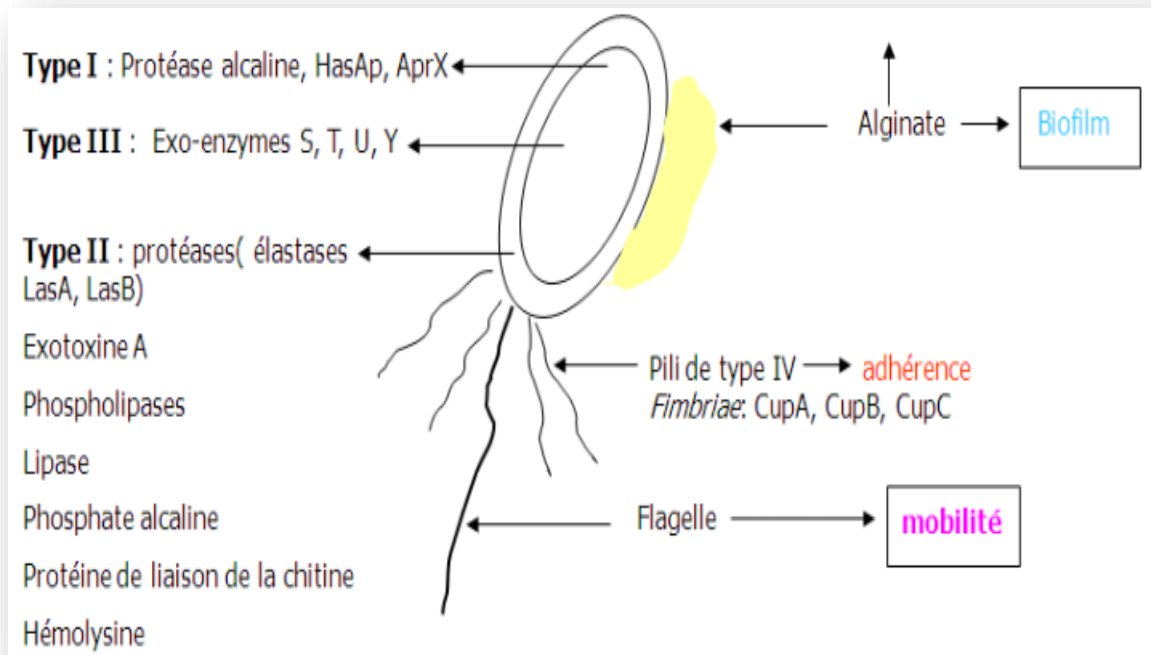


Figure 7 : Les facteurs de virulence de *P. aeruginosa*. (Terki, 2016).

2.3. Régulation de l'expression des facteurs 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 *Pseudomonas 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 RhIR/RhII pour rhl. (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 (Sansonetti, 2018) active la transcription de plusieurs facteurs de virulence. Cette activation permet d'amplifier et de synchroniser la virulence à l'ensemble de la population bactérienne. (Elmeskini, 2011).

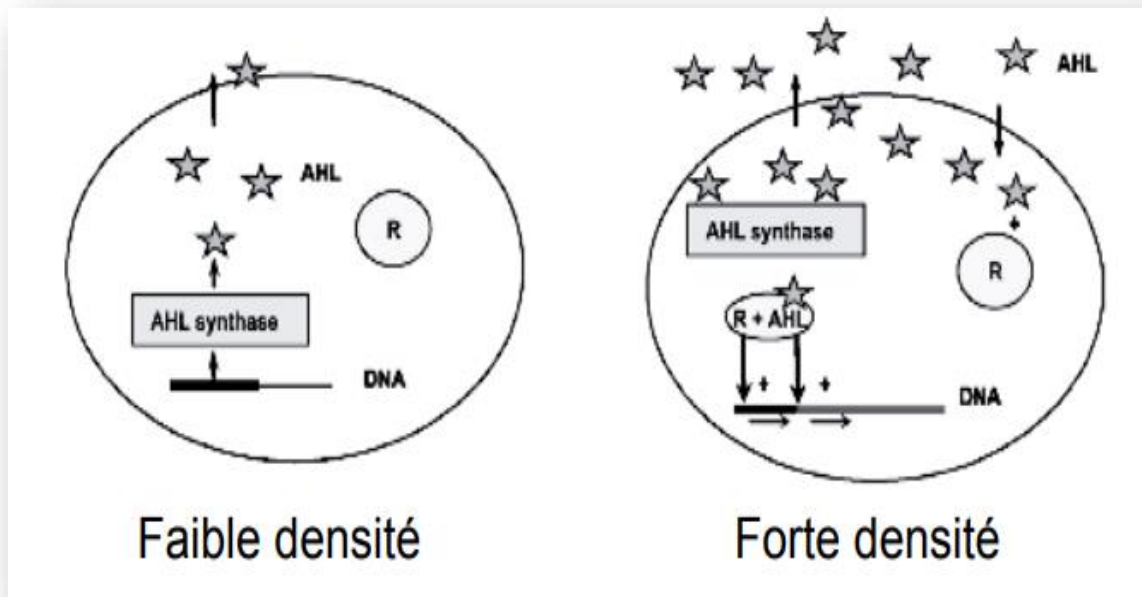


Figure 8 : Schéma représentant le mécanisme de quorum sensing (QS) (Sansoneetti, 2018).

Chapitre II : les antibiotiques

1. Définition des antibiotiques

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres micro-organismes.

Les antibiotiques sont définis par leur :

- activité antibactérienne (spectre d'activité).
- toxicité sélective (mode d'action).
- activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- bonne absorption et diffusion dans l'organisme (Yala *et al.*, 2001).

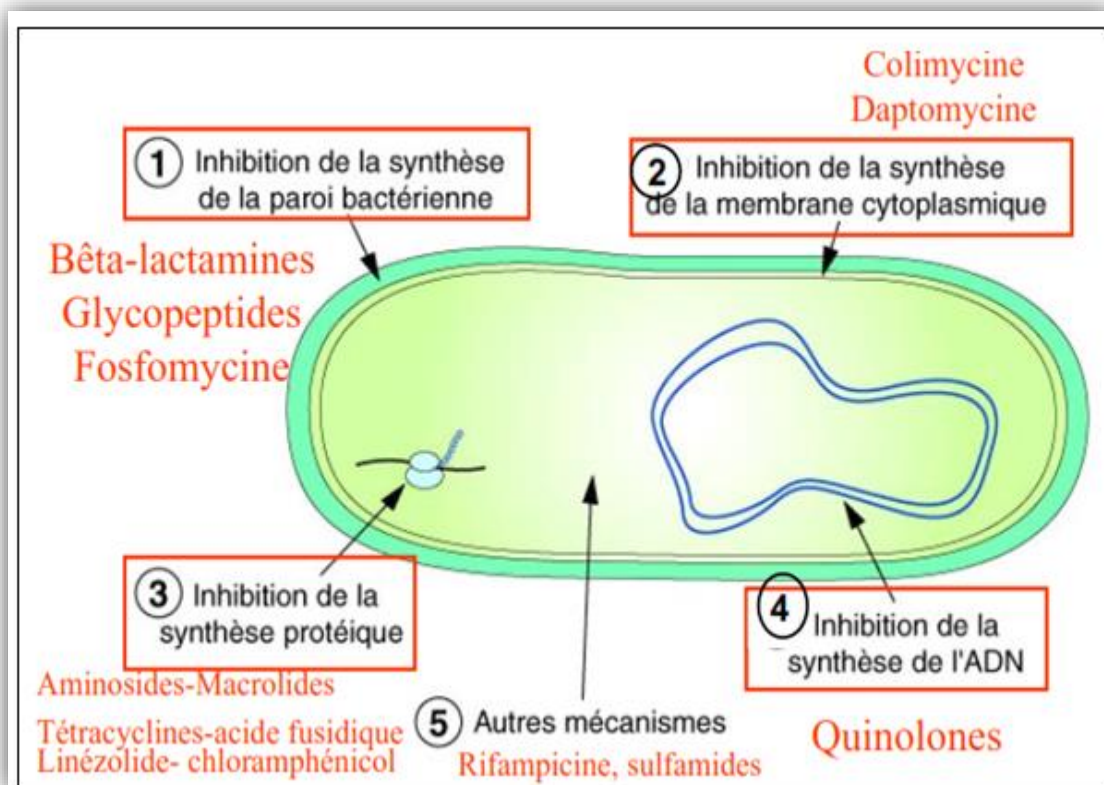


Figure 9 : Principales cibles des antibiotiques.

https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Famille_d_antibiotiques.pdf

2. Principales familles des anti-Pseudomonas et leur mode d'action

Tableau 2 : Principales familles des antibiotiques et leur mode d'action.

Famille et définition	Classe	Antibiotiques	Mode d'action
<p>Les β lactamines</p> <p>Le noyau de base est le cycle β-lactame. Les antibiotiques de cette famille sont des bactéricides (Yala <i>et al.</i>, 2001).</p>	Carboxipenicilline (ticarcilline)	Ticarcilline \pm clavulanique	<p>Les β lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne (Yala <i>et al.</i>, 2001).</p>
	Ureidopenicilline (pipéracilline)	Pipéracilline \pm tazobactam	
	Céphalosporine	Troisième génération : Ceftazidime Quatrième génération : Céfépime	
	Carbapénème	Imipénème Méropénème Doripénème	
	Monobactame	Aztréonum	
<p>Les quinolones</p> <p>Ce sont des antibiotiques synthétiques, bactéricides très largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire (Hooper et Rubinstein, 2003).</p>		<p>1-Les quinolones classiques (première génération) : acide nalidixique, acide oxolinique, acide pipémidique.</p> <p>2-Les fluoroquinolones (deuxième génération) : pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine (Boulahbal <i>et al.</i>, 2009).</p>	<p>Détruit la bactérie en inhibant la synthèse de l'ADN bactérien en détruisant l'activité de l'ADN- gyrase bactérienne (Yala <i>et al.</i>, 2001).</p>

Chapitre II : les antibiotiques

Divers	Rifampicine		Inhibition de la synthèse de l'ARN (Yala et al., 2001).
	Polymyxines	Polymyxine E ou colistine	Bactéricide : Elles se fixent sur les membranes bactériennes et les désorganisent (Yala et al., 2001).
	Sulfamide	Sulfadiazine Sulfaméthoxazole Sulfaguandine	Inhibiteurs de la synthèse des folates qui sont nécessaires à la synthèse des acides nucléique (Yala et al., 2001).
	Les tétracyclines	Doxycycline	Bactériostatique : Arrête la prolifération bactérienne en se liant au ribosome bactérien et en inhibant la synthèse des protéines. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Famille_d_antibiotiques.pdf

- **La bactéricidie** : c'est la destruction des bactéries par l'antibiotique avec une mort accélérée. L'antibiotique est dit bactéricide **(Boulahbal et al., 2009).**

- **La bactériostase** : c'est Le ralentissement de la croissance bactérienne. L'antibiotique est dit : bactériostatique (**Boulahbal et al., 2009**).

3. La résistance aux antibiotiques

3.1. Notion de résistance bactérienne

L'antibiorésistance est la capacité d'adaptation d'une bactérie dans un milieu contenant des concentrations élevées des agents chimiques néfastes pour elle (**Diallo Alpha, 2013**).

3.2. Les mécanismes de résistance

3.2.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle est un caractère stable, transmis à la descendance, et qui est dû à la présence de gènes chromosomiques, qui touche toutes les cellules de la même souche (<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>).

La résistance naturelle a pour support génétique le chromosome bactérien et elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques (**Fauchère et Avril, 2002**).

3.2.2. La résistance acquise

La résistance acquise est un caractère moins stable qui ne concerne que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée (**Elmeskini, 2002**).

Elle résulte d'une modification du capital génétique permettant à une bactérie de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce (**Fauchère et Avril, 2002**).

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

3.2.3. 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 (**Carle, 2009 ;Sekhri-Arafa, 2011**).

3.2.4. La multi résistance

En l'absence d'une définition standardisée, la multirésistance chez *P. aeruginosa* est habituellement décrite comme la résistance ou la diminution de la sensibilité à au moins trois classes d'antibiotiques actifs sur les souches sauvages : (1) beta -lactamines hors carbapénèmes (pénicillines, céphalosporines et monobactames) ; (2) carbapénèmes ; (3) fluoroquinolones et (4) aminosides (**Obritsch et al., 2004 ; Shorr,2009**).

3.3. Les mécanismes de résistance par famille d'antibiotique

Pseudomonas aeruginosa est caractérisé par une résistance naturelle à de nombreuses familles d'antibiotiques et par son aptitude à l'acquisition de nouvelles résistances vis-à-vis de composés habituellement actifs. Les principales familles d'antibiotiques présentant un intérêt thérapeutique sont les β -lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones (**Poole,2004**).

3.3.1. Les β -lactamines

Les mécanismes participant à la résistance naturelle aux β -lactamines sont au nombre de trois, fréquemment regroupés sous l'appellation de « résistance intrinsèque » de *Pseudomonas aeruginosa* :

– L'imperméabilité relative de la membrane externe

La perméabilité de la membrane externe de *P. aeruginosa* était 10 à 100 fois plus faible, elle n'est perméable qu'à 8 % par rapport à la membrane externe d'*Escherichia coli* (**Hancock et Brinkman, 2002**). Ceci est la conséquence des propriétés particulières de certaines protéines de la paroi de *P. aeruginosa* : les porines, initialement appelées 'OMP' pour « outre membrane protéines ; ce sont des canaux hydrophiles transmembranaires, permettant le passage sélectif de petites substances hydrophiles à travers la membrane externe, vers l'espace périplasmique comme vers le milieu extérieur.

Elles représentent donc la voie de passage privilégiée des β - lactamines (ainsi que des fluoroquinolones hydrophiles).

Contrairement aux autres molécules, les carbapénèmes n'utilisent pas la porine majoritaire OprF (outer membrane protein F) pour pénétrer dans la bactérie, mais une porine spécifique dénommée OprD (outer membrane protein D), probablement due à une analogie de structure existant entre les acides aminés basiques et la chaîne latérale de l'imipénème (**Meradji, 2016**).

– **Les systèmes d'efflux actif**

De nombreuses pompes d'efflux ont été décrites chez *P. aeruginosa* qui sont des systèmes complexes à trois composants : la protéine de fusion membranaire, la pompe et la protéine de membrane externe permettent le rejet des molécules depuis l'espace péri plasmique vers le milieu extérieur (**Piddock,2006**), parmi eux la pompe d'efflux (Mex AB OprM), cette dernière est composée de trois protéines, MexA, MexB et OprM , incorporées dans les membranes internes et externes de la paroi bactérienne (**Elmeskini, 2011**).

– **La production d'une β -lactamase chromosomique Inductible de classe C (AMP C)**

Responsable de la résistance à l'amoxicilline, C1G : céfalotine, C2G : céfoxitine, ceftriaxone, céfotaxime et ertapénème (**Meradji, 2016**).

P. aeruginosa est également capable de développer un certain nombre de stratégies pour acquérir des moyens de résistance renforcés et supplémentaires aux antibiotiques, ces mécanismes sont divisés en :

• **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.

○ **Les bêta-lactamases de la classe C (AmpC) : Les céphalosporinases.**

En effet l'hyperproduction de céphalosporinase de type AmpC par mutation d'un gène de régulation : « céphalosporinase dérprimée », considérée le mécanisme de résistance le plus fréquent au ceftazidime (**Jeannot, 2017**).

○ **Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)**

Les BLSE sont définies comme des bêta-lactamases, appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler (**Rodriguez et Struelens, 2006**), capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération et les monobactames (**Boujemaa, 2015**).

Les BLSE Confèrent donc une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des céphamycines (céfoxitine et céfotétan) et des carbapénèmes (imipénème, ertapénème, etc.).

Cependant, Elles peuvent être inhibées *in vitro* par l'acide clavulanique, le tazobactam ou le sulbactam (**Vodovar et al., 2013**).

- **Résistance non enzymatique**
 - **Imperméabilité de la membrane externe**

Déficit en porine D2 l'exemple de la résistance de *P. aeruginosa* aux β -lactamines par modification des porines, le plus connu est celui de l'acquisition de la résistance à l'imipénème 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 (CMI multipliées par un facteur 4 à 8) de *P. aeruginosa* à différents antibiotiques, dont les β - lactamines. Cependant, pour les trois systèmes d'efflux actifs décrits chez *P. aeruginosa*, les inducteurs naturels restent inconnus (**Meradji, 2016**).

3.3.2. Les aminosides

L'utilisation des aminosides est toutefois confrontée au développement de plusieurs mécanismes de résistance naturelle ; Il s'agit notamment de la désactivation de ces antibiotiques par la famille des enzymes-modifiant les aminosides (AMEs) agissant sur des sites spécifiques de ces aminoglycosides (**Shakil et al., 2008**) comme :

- Les acétyltransférases ou AAC catalysent l'acétylation des groupements aminés
- Les nucléotidyltransférases ou O-adénylyl (ANT ou AAD) agissent par adénylation des groupements hydroxyles.
- Les phosphotransférases ou APH transfèrent un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles (**Sekhri-Arafa, 2011**).

La diminution de la perméabilité membranaire, et l'expulsion de l'antibiotique par les systèmes d'efflux ainsi que la méthylation du site de liaison des aminoglycosides (**Mérens et al.,2012**).

Les autres mécanismes de la résistance acquise sont :

- La présence d'enzymes véhiculés par des plasmides, modifiant de façon variable les différents aminosides, à l'origine d'une résistance de haut niveau, particulièrement à la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine (**Baba et al., 2014**).

- Plus récemment, une mutation des protéines ribosomales portant sur le site A de l'ARN16s empêchant la liaison de l'antibiotique au ribosome (**Vettoretti, 2009**).

3.3.3. Les quinolones

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 (**Mérens et al., 2011**).
- Une modification d'affinité de plusieurs enzymes cibles 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 III : Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa*

1. Vecteur et réservoir

Le milieu hospitalier est l'habitat idéal pour le développement et l'invasion de *Pseudomonas 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 al.*, 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. Chez ces populations (particulièrement les patients admis en réanimation), il peut se comporter comme un commensal peu fréquent, 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).

Afin de limiter les effets socio-économiques de la résistance de cette bactérie aux antibiotiques 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 *Pseudomonas aeruginosa* (Ablavi, 2016).

2. Epidémiologie de la résistance

2.1. Situation épidémiologique dans le monde

La résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa* est intégrée au protocole de surveillance du réseau européen EARSN depuis 2005.

- La résistance à la ceftazidime

En 2009, la France a connu une forte augmentation de la proportion de résistance à la ceftazidime chez *Pseudomonas 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

Chapitre III : Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa*

proportion de résistance à la céftazidime chez *Pseudomonas aeruginosa* inférieure à 10 % (Meradji, 2016).

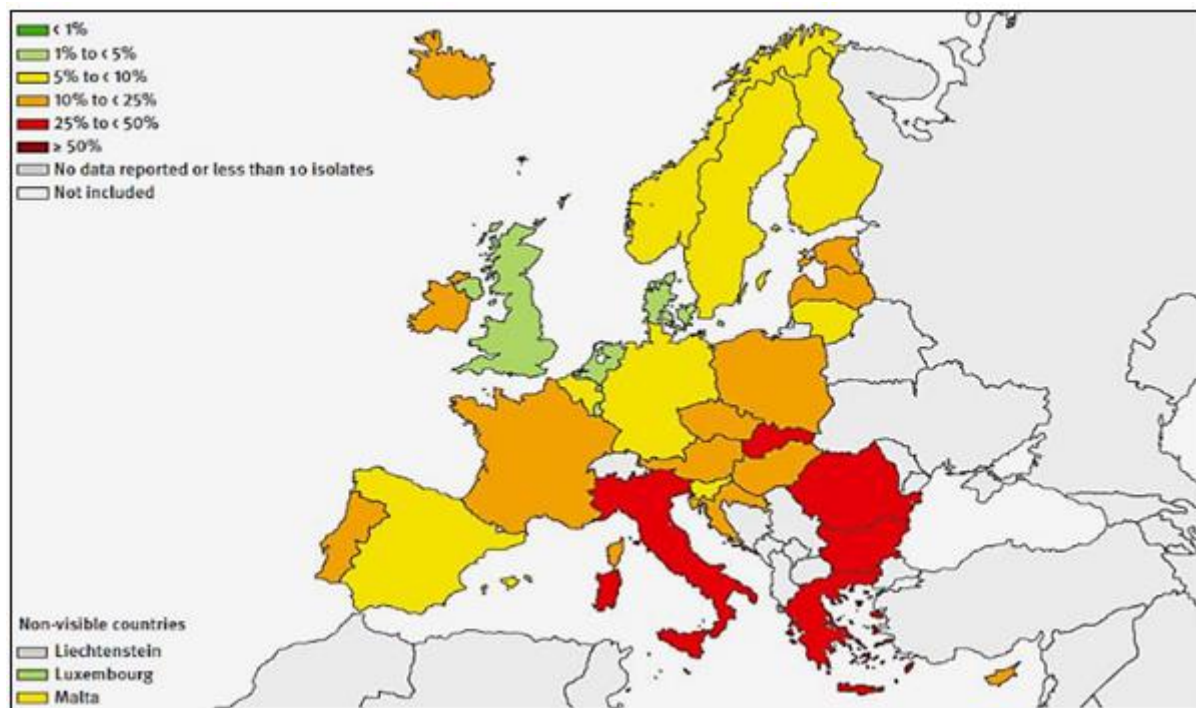


Figure 10 : Pourcentage de souches résistantes à la ceftazidime, par pays, EU/EEA, 2012 (Gougeon, 2017).

- La résistance aux carbapénèmes

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. 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).

Une diminution significative est retrouvée dans quatre pays (Hongrie, Italie, République Tchèque et Pays-Bas) (Meradji, 2016).

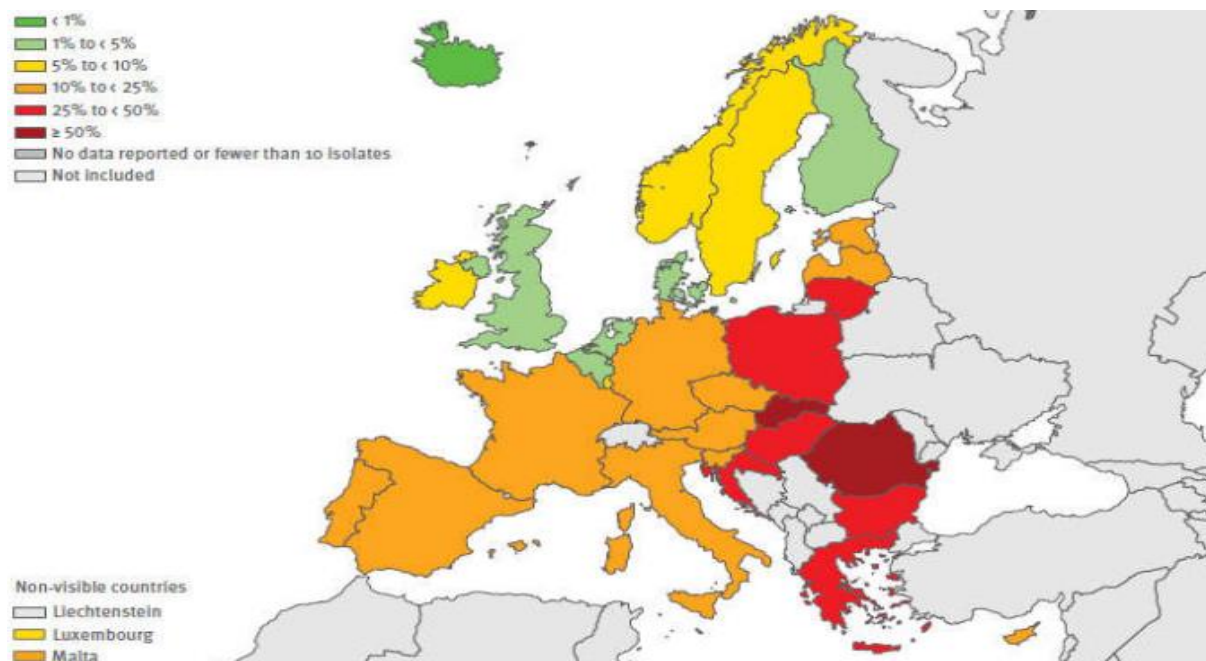


Figure 11 : Pourcentage de souches résistantes aux carbapénèmes, par pays, en Europe en 2015 (Gougeon, 2017).

2.2. Situation épidémiologique en Algérie

En Algérie, les taux de résistance globale de *Pseudomonas aeruginosa* (tous secteurs confondus) sont les suivants :

- *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème : 12.3 %.
- *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime : 15.05 %.
- *P. aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine : 8.57 %.

Par contre, on ne relève que 8.93 % de *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème parmi les souches de cette espèce isolée en réanimation selon le 13ème rapport d'évaluation du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux antibiotiques (AARN), année 2011) (Dali, 2015).

En 2014, le *Pseudomonas aeruginosa* a enregistré 25.7 % de résistance à la ceftazidime et 27.9 % de résistance à l'imipénème et 20.2 % pour la ciprofloxacine. (Memdough et Reddaf, 2018).

2. Épidémiologie des infections

3.1. Situation épidémiologique dans le monde

La dernière enquête de prévalence des infections associées aux soins organisée par Santé publique France en 2012, a montré que *Pseudomonas aeruginosa* est classé au 3ème rang (8.4 %) des espèces nosocomiales, derrière *Escherichia coli* (26 %) et *Staphylococcus aureus* (15.9 %). Elle est une cause majeure d'infections pulmonaires nosocomiales (18.1 %), notamment dans les services de réanimation (**Meradji, 2016**).

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 *Pseudomonas aeruginosa*. Elle joue un rôle majeur dans les infections bronchopulmonaires (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**).

Une étude épidémiologique menée à l'unité de réanimation néonatale et pédiatrique de l'hôpital d'enfants de la Tunisie, a montré que les bacilles à Gram négatif étaient les bactéries les plus fréquemment isolées (68 %) et étaient dominés par *Klebsiella pneumoniae* (22.7 %), suivi par *Staphylococcus aureus* (20 %). *Pseudomonas aeruginosa* était le germe prédominant des pneumopathies (28.6 %) (**Ben Jeballah et al., 2006**).

3.2. Situation épidémiologique en Algérie

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

Une enquête de prévalence a été réalisée entre 2001 à 2005 au centre hospitalier universitaire de Blida, les résultats obtenus ont montré que 77.2 % des infections sont dues à des bacilles Gram négatif sans préciser les espèces identifiés (**Atif et al., 2006**).

Chapitre 4 : Etude statistique

Matériel

1.1. Centre et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, s'étalant sur une année (janvier 2019 – janvier 2020), et qui a été réalisée au niveau du laboratoire d'analyse microbiologique à l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine (HMRUC).

L'HMRUC est une structure dotée de 400 lits, il est constitué de l'ensemble des services Administratifs, services chirurgicaux et services médicaux (**Aribi et Baziz, 2019**) parmi eux :

- La Pédiatrie,
- Le service de réanimation,
- La consultation externe,
- La médecine interne,
- La chirurgie,
- Le service d'urgence,
- La néphrologie,
- L'urologie,
- La C.T.C.V et la C.C.I,
- L'orthopédie,
- La psychologie,
- La cardiologie,
- La gastrologie,
- L'ORL,
- Le service d'hématologie,
- Les maladies infectieuses,
- La pneumonie.

1.2. Critères d'inclusion

Cette étude concerne l'ensemble des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées et identifiées à partir des différents prélèvements pathologiques.

1.3. Critères d'exclusion

Les souches isolées d'un même malade, au niveau du même site anatomique et dont le profil de sensibilité est identique ont été considérées comme doublons et donc éliminées.

1.4. Recueil des données

Les données sont récupérées à partir des registres et des fiches de l'antibiogramme du laboratoire de microbiologie, Ils comportent les services, la nature des échantillons, ainsi que les données d'antibiogramme.

1.5. La nature des échantillons

Les prélèvements provenant de divers produits pathologiques (urine, pus et prélèvements broncho-pulmonaires, liquide pleurale, sonde, prélèvement distal prothèse (PDP), liquide péritonéale, masses utriculaires.

Résultats et discussion

1. Distribution globale des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*

Au total, 113 souches de *Pseudomonas aeruginosa*, isolées à partir des différents prélèvements à visée diagnostique, sont réparties comme suit :

1.1. Répartition selon le sexe

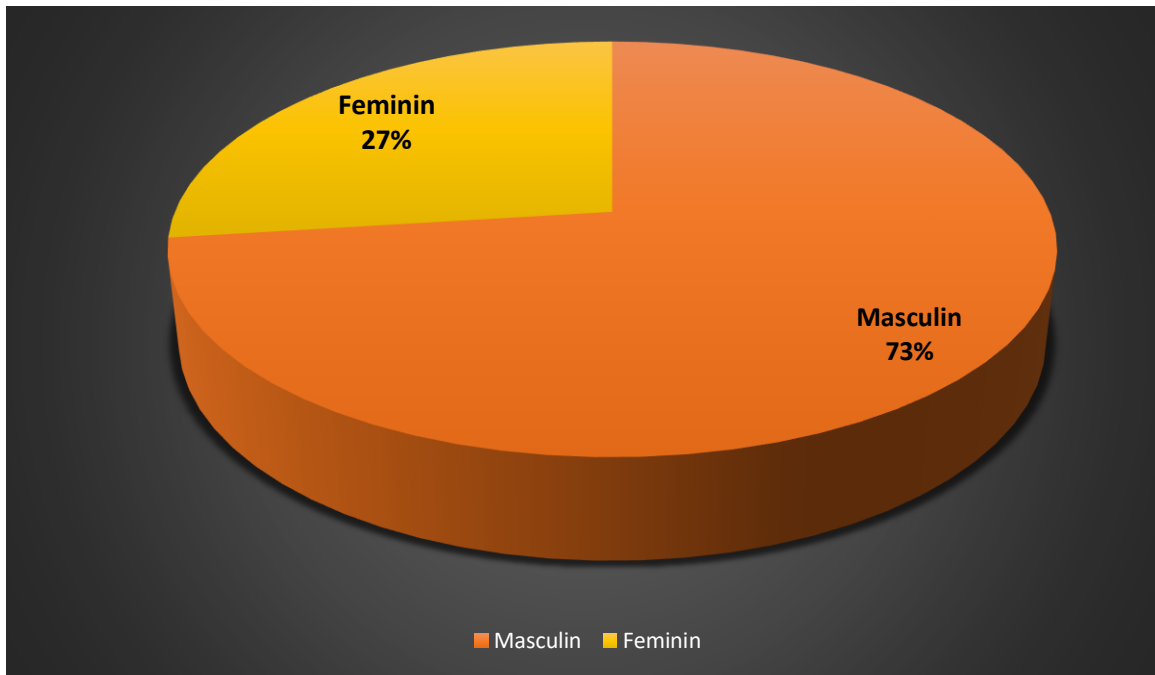


Figure 12 : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe (n=113).

Comme indiqué sur la figure ci-dessus : la répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon le sexe, montre une prédominance masculine avec une fréquence de 73.45 %. Alors que les patients de sexe féminin présentent une fréquence de 26.55 % avec un sexe ratio de 2.76.

Ce qui fut le cas dans plusieurs études antérieures menées sur le *Pseudomonas aeruginosa* où l'on note une prédominance du sexe masculin dans les infections dues à ce dernier (**Lazdunski, 2003**). En plus et le fait que notre établissement soit une structure des forces armées et donc comptant plus d'hommes, pourrait très bien expliquer cette prédominance masculine. Mais on ne peut pas conclure sur l'existence d'un lien étroit entre les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et le sexe puis que contrairement à ces résultats, dans 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).

1.2. Répartition selon l'âge des patients

Sur 113 patients, l'âge est mentionné seulement pour 30. L'âge moyen de notre population était 31 ans.

Cette valeur est proche des données rencontrées dans la littérature et qui fluctuent entre 15.8 et 48.2 ans (Anlati, Ordreet *al.*, 2002 ; Maghsoudi, Pourzand *al.*, 2005 ; Karimi, Motevalian *et al.*, 2014).

1.2. Répartition selon l'origine

La figure (13) montre que les souches hospitalières sont prédominantes avec une fréquence de 83.18 % contre 16.81 % pour les souches externes.

Les résultats obtenus dans notre étude concordent avec les données d'une étude rapportée à l'université Badji Mokhtar à Annaba (Meradji, 2016), mais différent de ceux d'une étude menée au CHU de Constantine (Memdough et Reddaf, 2018).

En effet Plusieurs facteurs de risque ont été déterminés dans l'augmentation des isolats de *Pseudomonas 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).

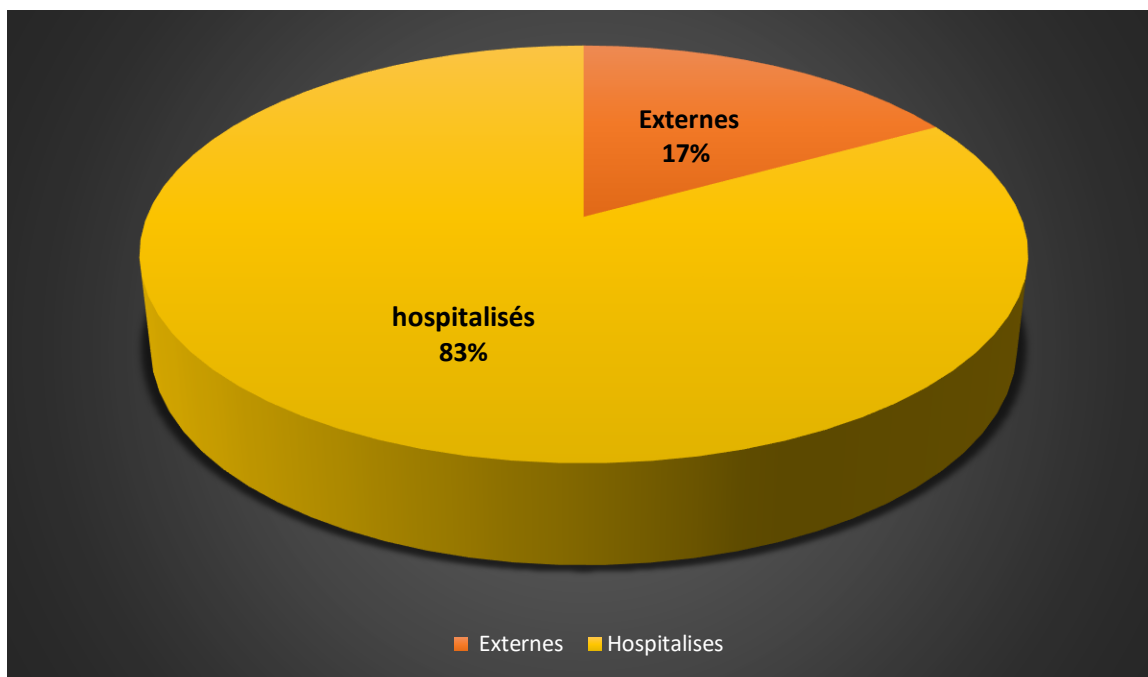


Figure 13 : Répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon l'origine (n=113).

1.4. Répartition selon les unités

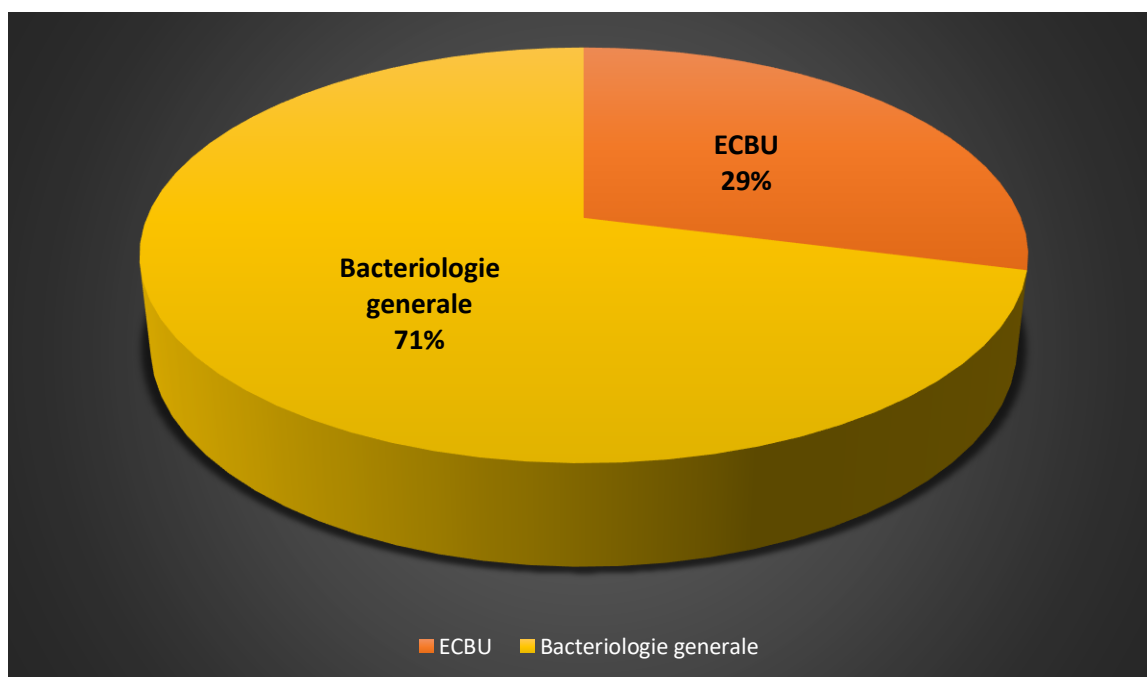


Figure 14 : La répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon les unités (n=113).

P. aeruginosa est isolé essentiellement au niveau de l'unité de bactériologie générale :

80 (70.8 %) suivie par l'unité des ECBU : 33 (29.2 %). Ces résultats peuvent s'expliquer par le nombre plus élevé des traités par l'unité de bactériologie médicale par rapport aux autres unités. Mais il faut signaler que cette bactérie est peu isolée à partir des urines, même si le nombre des ECBU réalisés est important (près de 10000/an) (**Memdough et Reddaf, 2018**).

1.5. Répartition par service

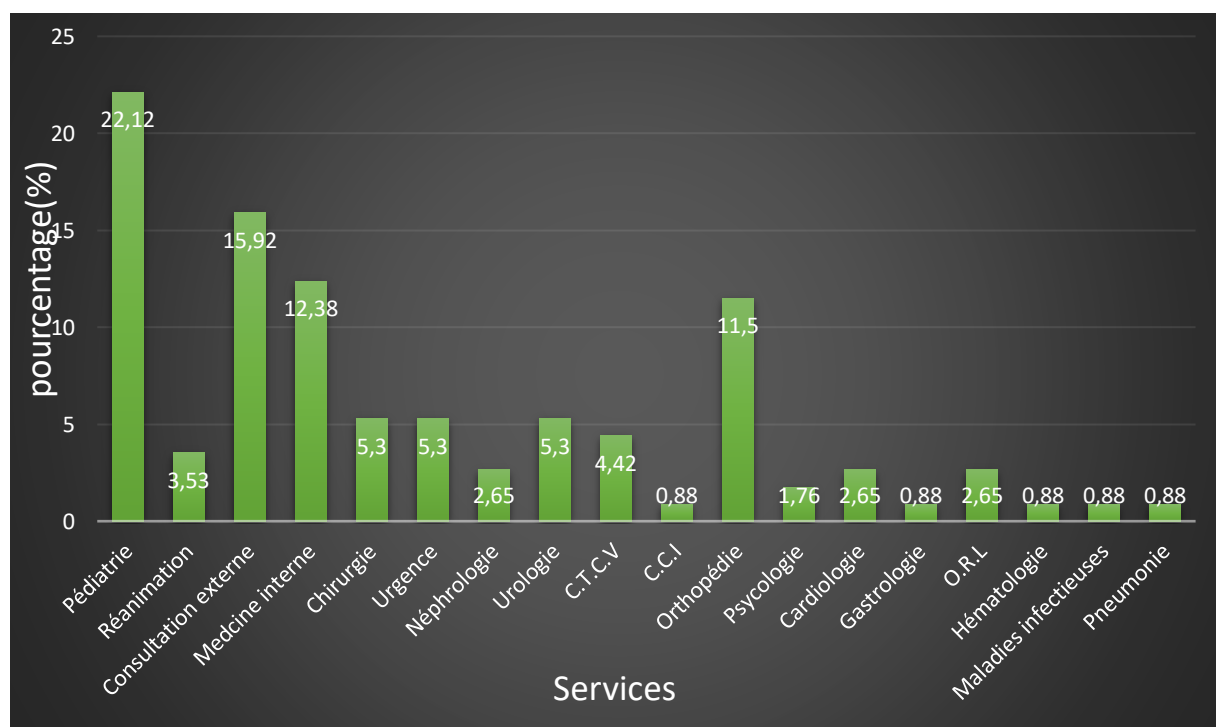


Figure 15 : La répartition des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* selon les services (n=113).

La figure ci-dessus, note que le service de pédiatrie semble être le plus incriminé avec 22.12 % des isolats, suivi par le service de la consultation externe 15.92 % et la médecine interne 12.38 %.

Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans l'étude qui a été réalisée au niveau de l'hôpital universitaire de Constantine (**Memdough et Reddaf, 2018**), qui rapporte que les souches proviennent essentiellement du centre des brûlés (19.68 %), suivi par le service de la chirurgie viscérale (15.71 %) et le service de réanimation médicale (8.89 %).

Et selon la dernière enquête de prévalence des infections organisée par Santé publique France en 2012, le service de réanimation est notamment le plus incriminé par ce pathogène

(<https://www.sfm-microbiologie.org/wp>), du fait que ce service regroupe plusieurs éléments favorisant la dissémination de ce pathogène, tel que : les humidificateurs, les systèmes d'aspiration, les aérosols, les endoscopes...etc.

Donc on peut expliquer nos résultats par le nombre plus élevé des traités par le service de pédiatrie, puis que ce dernier n'est pas seulement un service mais toute une unité comportant plusieurs spécialités. En plus, le risque de survenue d'infections nosocomiales chez l'enfant dépend non seulement de l'exposition à un réservoir donné (risque existant à tous les âges), mais aussi de la maturité du système immunitaire et de l'existence ou non d'une protection maternelle résiduelle (Burgard *et al.*,2013).

1.6. Répartition selon le type de prélèvement

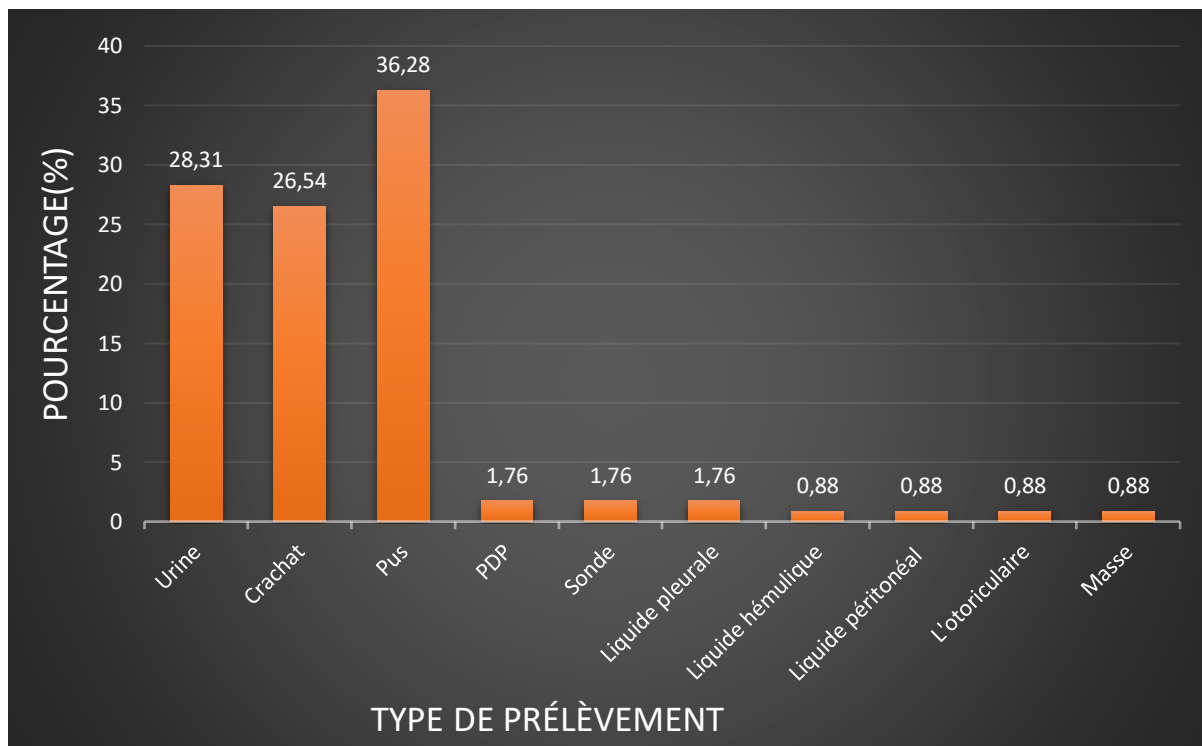


Figure 16 : La répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon la nature de prélèvement (n=113).

Comme le montre la figure, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été essentiellement isolées des pus 36.28 % suivi des urines 28.31 % et de prélèvement broncho-pulmonaire 26.54

%. Ces trois sites ont fourni 91.13 % de l'ensemble de *Pseudomonas aeruginosa* isolé dans notre étude.

Ces types de prélèvement sont les trois couramment retrouvés en tête dans les études sur le pyocyanique. De ce fait, on peut remarquer que dans certaines études c'est dans les pus que l'on a isolé plus de *Pseudomonas aeruginosa*, alors que dans d'autres c'est plutôt dans les prélèvements broncho-pulmonaires ou les urines (Thuong, et al., 2003 ; Jung et al., 2004 ; Ben Abdallah et al., 2008). 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 établissement de soin (Ablavi, 2016).

2. Profil de résistance globale aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa*

Tableau 3 : Taux de résistances des 113 souches.

Antibiotique	Nombre de Souches Résistantes	Pourcentage (%)
Ticarilline	14	12,38
Ticarilline – Acide clavulanique	15	13,2
Pipéracilline	10	8,84
Pipéracilline – acide clavulanique	5	4,42
Céftazidime	6	5,3
Méropinème	2	1,76
Imipenème	5	4,42
Aztréonum	9	6,19
Gentamycine	18	15,9
Tobramycine	3	2,7
Amikacine	5	4,42
Nétilmécine	15	13,27
Ciprofloxacine	8	7,07
Lévofloxacine	12	10,61
Colistine	-	-
Rifampicine	59	52,21
Fosfomycine	49	43,3
Doxycycline	40	35,39

Triméthoprime Sulfaméthoxazole	51	45,1
-------------------------------------------	----	------

Ticarcilline (TIC), Ticarcilline – Acide clavulanique (TCC), Pipéracilline (PIP), Pipéracilline – acide clavulanique (PCP), Céftazidime (CAZ), Méropinème (MEM), Imipénème (IMP), Aztréonum (ATM), Gentamycine (GEN), Tobramycine (TM), Amikacine (AN), Nétilmécine (NET), Ciprofloxacine (CIP), Lévofloxacine (LEV), Colistine (CS), Rifampicine (RA), Fosfomycine (FOS), Doxycycline (D), Triméthoprime sulfaméthoxazole (SXT).

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ont montré différents niveaux de résistance vis à vis des antibiotiques testés, excepté la colistine, à laquelle tous les isolats étaient sensibles. En revanche des souches résistantes à la colistine ont été reportées dans la littérature comme celles retrouvées dans les services de réanimation et d'urologie au niveau du CHU de Tlemcen (**Terki, 2016**).

Parmi les β -lactamines, la pipéracilline – acide-clavulanique, l'amikacine, étaient les plus actifs : R = 4.42 %, pour tous les deux.

13 % de nos souches étaient résistantes à la ticarcilline avec un taux de 12.38 % et à la ticarcilline- acide clavulanique avec une fréquence de 13.2 %, 6,13% de nos souches étaient résistantes à l'aztréonum.

Nos souches sont moins résistantes par rapport à celles isolées dans cinq hôpitaux universitaires de Sofia, en Bulgarie, pour évaluer les mécanismes de résistance aux agents antimicrobiens (**Starteva et al., 2007**). Les taux de résistance aux β -lactamines contre *Pseudomonas aeruginosa* étaient : pipéracilline 86.2 %, l'aztréonum 49.8 %.

La résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa* résulte de plusieurs mécanismes, les plus importants : La diminution de perméabilité membranaire, la sur expression des systèmes d'efflux actif.

- **Le taux de résistance globale à la ceftazidime et aux carbapénèmes**

La ceftazidime, l'imipénème et la méropénème enregistrent des taux de résistance très bas respectivement : (R=5,3%, R=4,42%, R=1,76%).

Ces derniers sont plus faibles par rapport à ceux rapportés dans le dernier rapport du Réseau National de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques où les taux de résistance à l'imipénème et à la ceftazidime étaient de 8.73 % et 35.92 % respectivement (**Meradji, 2016**).

La surproduction de la céphalosporinase constitutive AmpC (Mérens *et al.*, 2011) est considéré comme le mécanisme de résistance le plus fréquent à la céftazidime (céphalosporine de troisième génération).

A l'exception des autres β -lactamines, le principal mécanisme par lequel *P. aeruginosa* acquiert une résistance à l'imipénème est la réduction de la perméabilité membranaire par perte de la porine OprD2 (Quale *et al.*, 2006).

Pour les aminosides, nos souches présentent une résistance presque nulle vis à vis de la tobramycine avec 2.7 % et l'amikacine avec 4.42 %.

Le taux de résistance à la gentamycine est de 15.9 % et celui à la nétilmécine est de 13.27 %.

Par ailleurs et selon le rapport du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques en 2015, nos isolats apparaissent moins résistants par rapport aux autres souches isolées à l'échelle nationale, la résistance à la gentamicine, à l'amikacine et à la tobramycine étaient de 16.3 %, 11.6 %, 12.1% respectivement (Meradji, 2016).

Le mécanisme de résistance le plus fréquent aux aminosides, réside dans la production d'enzymes modifiant les aminosides (AME) capables de changer des fonctions $-NH_2$ ou $-OH$ bien précises sur les molécules d'aminosides, empêchant ces dernières de se fixer sur le ribosome. Comme de nombreuses autres bactéries, le *P. aeruginosa* peut acquérir des gènes de résistance aux aminosides véhiculés par des plasmides (Ablavi, 2016).

Pour la résistance aux quinolones, on note une légère fréquence pour les deux antibiotiques : la ciprofloxacine avec un taux de 7.07 % et la lévofloxacine avec un taux de 10.61 %.

Pour la ciprofloxacine ; Ce taux de résistance reste inférieur à celui rapporté en Tunisie : 33.5 % (Abdallah *et al.*, 2008 ; Elhani *et al.*, 2012).

Et dans une étude marocaine à l'hôpital d'instruction la résistance à cette dernière s'élevait à 21.1 % (Ablavi, 2016).

Selon le rapport du Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN) en 2015, sur l'ensemble des souches de *P. aeruginosa* isolées la résistance à la ciprofloxacine était de 14.7 %, cette dernière est due à la présence de mutation dans les Quinolone Resistance Determining Regions (QRDR), des gènes codant les cibles et à la surexpression du système d'efflux (Touati, 2013).

Nos souches sont plus résistantes à la rifampicine comparativement aux autres molécules testées. La rifampicine présente un taux de résistance de 52.21 %, suivi par le triméthoprime-

sulfaméthoxazole avec 45.1 %, la fosfomycine présente aussi un taux de résistance relativement important : 43.3 % inférieur à ceux retrouvés au Maroc, où la résistance touche près de 70 % des souches de *P. aeruginosa*.

Les résistances à la fosfomycine sont chromosomiques, liées à des mutations qui affectent les mécanismes de transport actif qui permettent au produit de pénétrer dans la cellule bactérienne (Mérens *et al.*,2013).

3.Profil de résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées selon l'origine

3.1. Profil de résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées chez les patients hospitalisés

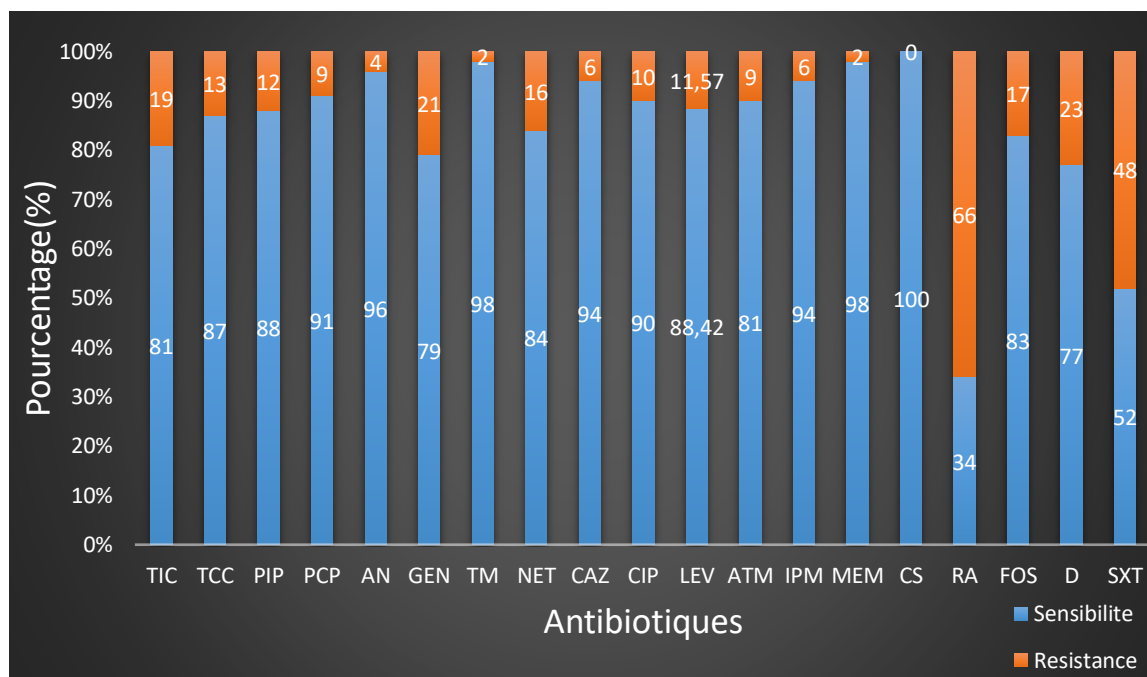


Figure 17 : Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées chez les patients hospitalisés (n= 95).

La figure ci-dessus montre que les souches de *P. aeruginosa* isolées des patients hospitalisés présentent des résistances importantes à la rifampicine ainsi qu'au sulfaméthoxazole avec un taux de 48 %. En revanche, la colistine reste la plus active avec 0 % de résistance.

Une faible résistance est observée vis-à-vis l'imipenème et la ceftazidime, avec un taux de 6% pour tous les deux, ainsi que la méropinème et la tobramycine ou le taux de résistance été 2%. Pour les pénicillines, le taux de résistance varie entre (9 à 19 %).

3.2. Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées chez les patients externes

La figure (18) montre que les souches de *P. aeruginosa* isolées des patients ambulatoires présentent une résistance élevée à la rifampicine et sulfaméthoxazole avec un taux de 31.57 %, suivi de la doxycycline et la fosfomycine avec 26.31 % et 10.52 % respectivement.

En revanche, les fluoroquinolones, la ticarcilline - acide clavulanique, et la pipéracilline enregistrent une faible résistance avec un taux de 5 %.

Les aminosides, les céphalosporines et les autres antibiotiques conservent une excellente activité vis-à-vis des souches externes avec des taux respectifs de 100 %.

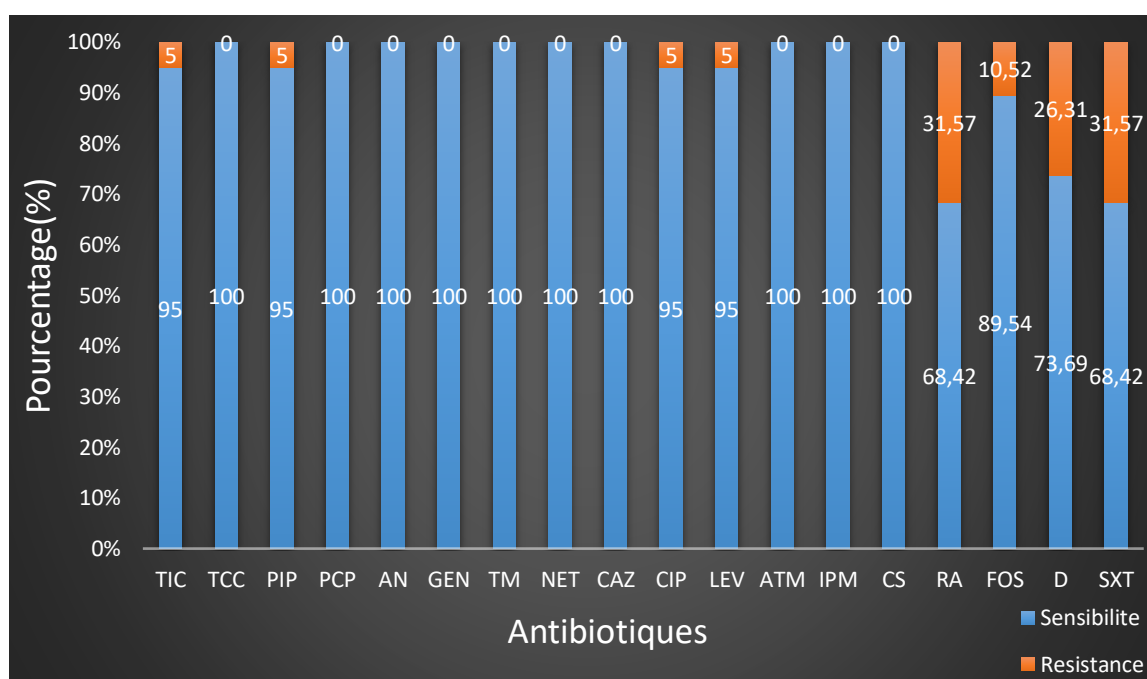


Figure 18 : Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées chez les patients externes (n= 18).

En comparant les deux histogrammes : les souches nosocomiales étaient significativement plus résistantes que les souches communautaires.

Nos résultats sont en concordance avec ceux d'une étude réalisée dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006 en France (**Minchella et al., 2006**), et sont très logiques, puis qu'une hospitalisation à longue durée représente la cause majeure dans la transmission croisée

des souches résistantes, les malades porteurs de bactéries multirésistantes (BMR) ne sont pas isolés avant les 48 heures nécessaires à l'analyse bactériologique, et le risque de dissémination d'une souche multi résistante persiste durant cette période (**El Meskini, 2011**).

En revanche, dans une autre étude réalisée à l'hôpital universitaire de Constantine, les taux de résistance ont été totalement différents, ou la résistance assez élevée constatée chez les patients traités en ambulatoire (**Memdouh et Reddaf, 2018**). Donc, S'agit-il de réelles souches communautaires ? Ou s'agit-il de souches hospitalières qui ont colonisé ou contaminé le patient lors d'un séjour antérieur dans une autre structure hospitalière avant d'arriver au CHU de Constantine.

Donc, *Pseudomonas aeruginosa* reste un microorganisme majoritairement nosocomial. Si on constate une baisse de la résistance pour les souches communautaires, l'augmentation de la résistance des souches nosocomiales vis-à-vis d'antibiotiques largement prescrits en milieu hospitalier est inquiétante (**Minchella et al., 2006**).

4. Répartition des souches résistantes de *P. aeruginosa* aux antibiotiques selon le service

Il faut noter que les taux de résistance sont différents selon le service d'isolement. Dans cette étude, nous allons rapporter individuellement les résultats dans les services où la bactérie est la plus isolée.

4.1. Profil de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* au service de Pédiatrie

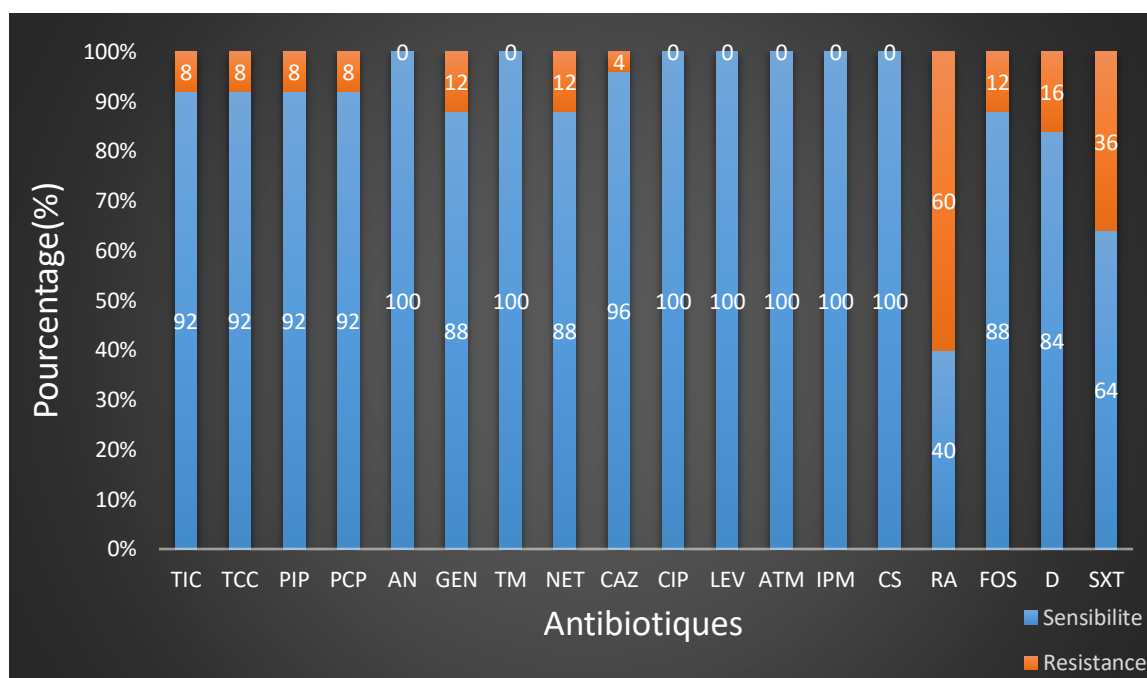


Figure 19 : Profil de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* au service de pédiatrie (n=25).

Comme la figure (19) l'indique, Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées aux services de pédiatrie expriment une résistance à 11 antibiotiques : (les pénicillines, la gentamicine, netilmicine, la ceftazidime, la fosfomycine, la rifampicine, la doxycycline et la triméthoprime sulfaméthoxazole), une efficacité relative observée pour la rifampicine avec 60 %, et la triméthoprime-sulfaméthoxazole avec 36 %. Pour la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'amikacine, la tobramycine, l'aztoréonum, l'imipénème, et la colistine, aucune résistance n'a été observée.

Nos résultats sont très proches de ceux rapportés dans un hôpital pédiatrique marocain, où les antibiotiques qui restent actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* étaient toujours : l'imipénème, la ceftazidime et la ciprofloxacine (Azmoun,2016).

4.2. Profil de résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* au service d'orthopédie

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* en orthopédie sont résistantes presque à toutes les molécules sauf (la colistine, tobramycine, et l'amikacine). Concernant les molécules restantes, les taux de résistance varient entre 8 % pour (la ticarcilline-acide clavulanique, la pipéracilline, la pipéracilline - acide clavulanique, la lévofloxacine, la méropinème) à 46 % pour la rifampicine.

Le taux de résistance était : 31 % pour (fosfomycine, doxycycline, netilmicine), et environ 16 % pour (ceftazidime, ciprofloxacine, aztoréonum, imipenème, pipéracilline).

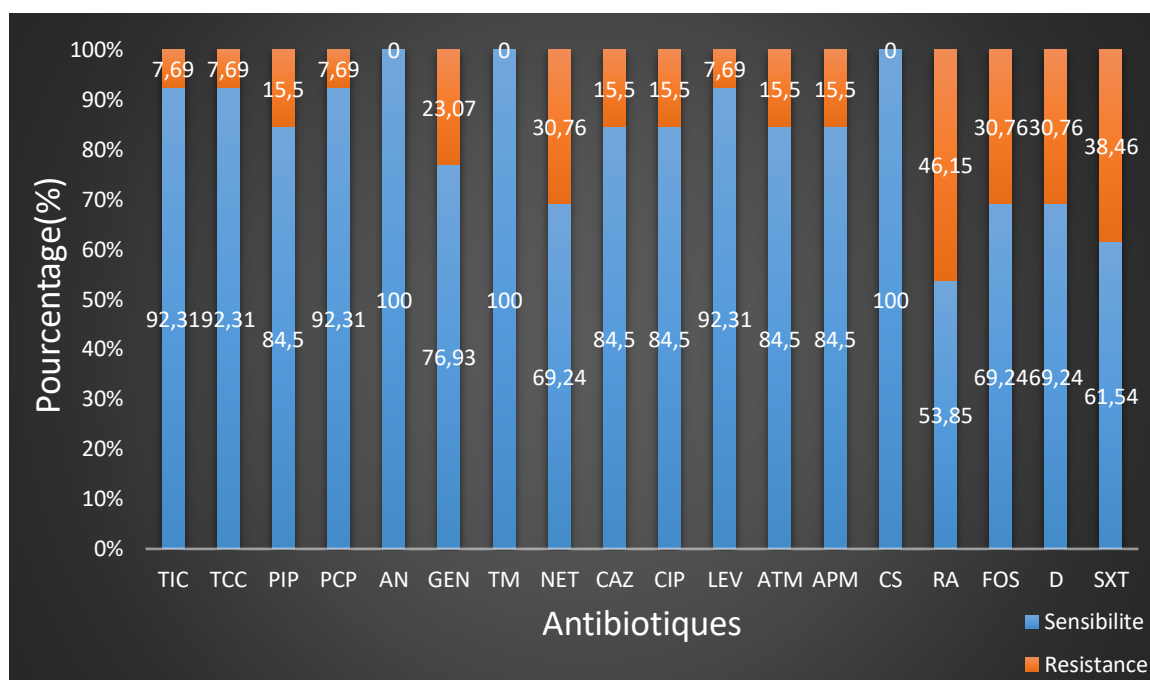


Figure 20 : Profil de résistance des isolats de *P. aeruginosa* au service d'orthopédie (n=13).

4.3. Profil de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* au service de la médecine interne

Comme indiqué sur la figure ci-dessous, tous les antibiotiques sont touchés par la résistance en dehors de la colistine, l'imipenème, la ciprofloxacine, et la nétilmécine.

Les taux de résistance les plus élevés sont enregistrés pour la pipéracilline et la rifampicine : 35.71% pour chacun, suivi par la ticarcilline : 28.54 %, la ticarcilline-acide clavulanique et la pipéracilline : 21.42 %.

Pour les autres antibiotiques : la ceftazidime, la gentamicine, la tobramicyne, l'aztoréonum, et la triméthoprime-sulfaméthoxazole, une résistance de 14.28 % a été enregistré pour chaque antibiotique.

Une fréquence relativement faible (7.14 %) enregistrée pour : l'amikacine, lévofloxacine, méropénème, et en dernier la fosfomycine.

Nos souches apparaissent plus sensibles ; les taux moyens de résistance à l'imipenème et la

cèftazidime (5.16 % et 11.26 %) respectivement, sont beaucoup plus bas par rapport à ceux rapportés dans le dernier rapport du Réseau National de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques (AARN) où les taux de résistance à l'imipènème et la ceftazidime étaient de 8.73 % et 35.92 % respectivement (Touati, 2013).

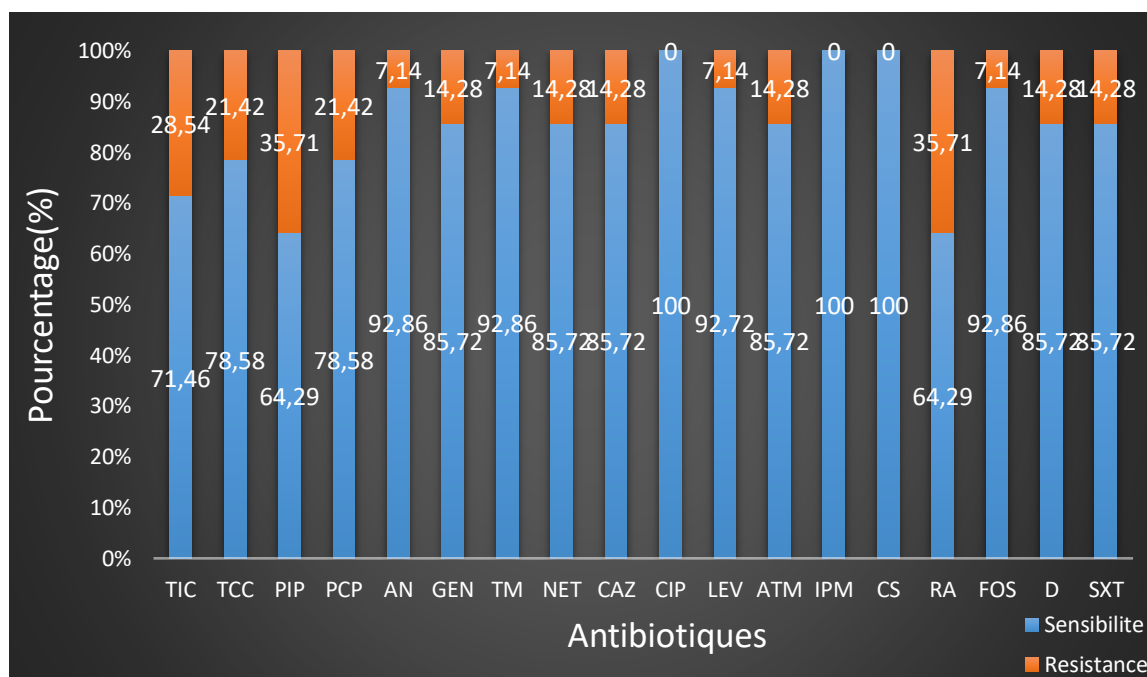


Figure 21 : Profil de résistance des isolats de *P. aeruginosa* au service de médecine interne (n=14).

Le service d'orthopédie note des fréquences de résistance plus élevées que celles enregistrées pour les deux autres services, ces résultats sont totalement différents de ceux retrouvés dans une étude marocaine, qui rapporte que, la réanimation et l'unité de brûlés sont les services les plus incriminés en matière de résistance aux antibiotiques (Thabet, 2012).

Ceci peut s'expliquer par la haute fréquence de *P. aeruginosa* dans les deux services et aussi de la forte pression de sélection exercée par l'utilisation abusive et inappropriée des antibiotiques où les infections ne sont pas banales.

Evelina Papaioannou *et al.*, ont montré que les incidences des infections bactériennes sont plus élevées chez les brûlés et vont avec l'augmentation de la résistance (Papaioannou, 2013).

En comparant les trois services ensemble ; les taux de résistance à la rifampicine restent toujours les plus élevés : 60 % au service de pédiatrie 46 %, et 36 % pour les services d'orthopédie et la médecine interne respectivement.

5. Profil de résistance des isolats de *P. aeruginosa* aux différents types de prélèvements

Il faut noter que les taux de résistance sont différents selon le type de prélèvement. Nous allons rapporter individuellement les résultats dans trois types de prélèvements où la bactérie est la plus isolée.

5.1 Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées à partir des pus

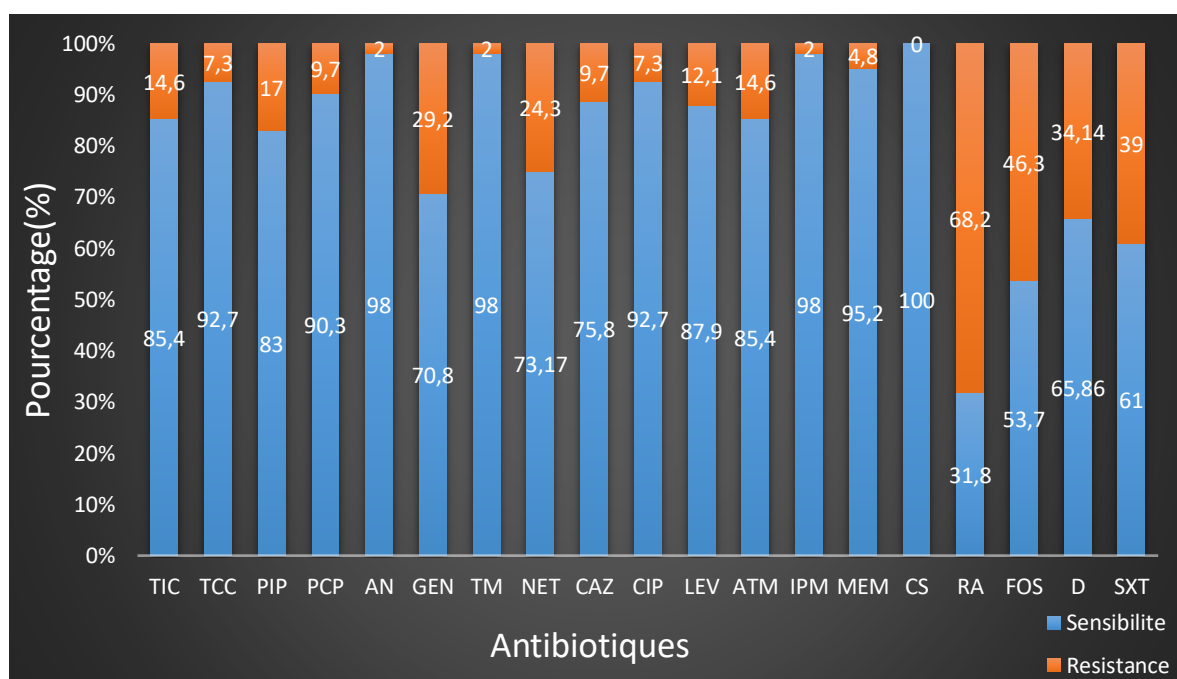


Figure 22 : Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées en fonction du prélèvement de Pus (n= 41).

Le profil de résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans le pus présente des taux de résistance relativement élevés (68.2 %, 46.3 %, 39 %, 31.14 %), respectivement à : rifampicine, fosfomycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole et à la doxycycline.

Nos souches apparues très sensibles aux pénicillines, aux aminosides et aux fluoroquinolones (environ 87 % pour tous les trois). Pour les céphalosporines ; une fréquence de 9.7 % est enregistrée pour la résistance à la ceftazidime.

La résistance à l'imipenème est presque nulle, avec un taux de 2 %. Au contraire de ceux retrouvés dans une étude tunisienne : 33 % des souches isolées étaient résistantes à l'imipenème (Ben Redjeb, 2007).

Donc nos souches apparaissent plus sensibles de ceux isolés dans un hôpital militaire marocain, où il y a 16.1 % des souches résistantes à la ciprofloxacine, 17.7 % à la ceftazidime, 20 % à l'imipenème et 29 % pour la piperacilline (Ablavi, 2016).

5.2. Profil de résistances des souches *P. aeruginosa* isolées à partir de l'urée

Comme indiqué sur la figure (23), une sensibilité totale a été remarquée à : la tobramycine, l'imipenème, le méropénème et la colistine.

Pour les autres molécules, les taux de résistances étaient : 18.75 % pour la ticarcilline, 9.3 % pour la piperacilline, un taux de 6.25 % est enregistré à la fois pour la ceftazidime et la gentamycine. En revanche, la piperacilline (2.8 %), l'amikacine, la nétilmécine, et l'aztoréonum (3.1%) exercent une importante activité sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* vu que la résistance est presque nulle vis-à-vis ces derniers.

Une fréquence de 15.6 % et 12.5 % est marquée pour les fluoroquinolones (la ciprofloxacine et la lévofloxacine) respectivement.

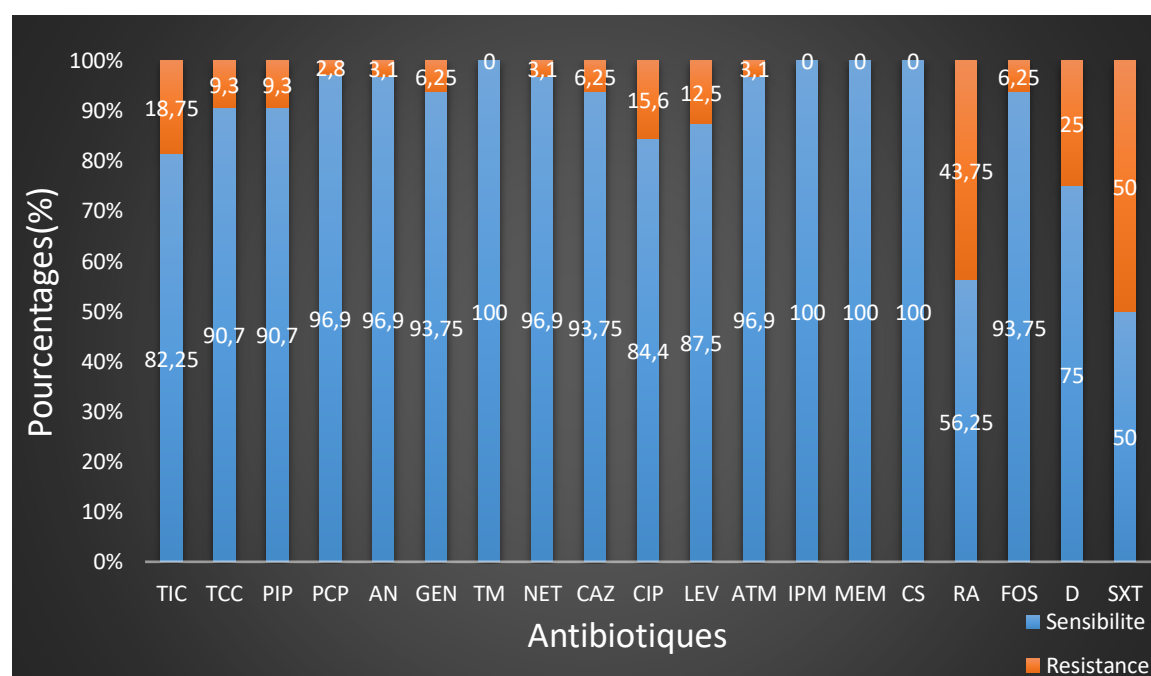


Figure 23 : Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées à partir de l'urée (n= 32).

Nos résultats sont très proches de ceux rapportés dans une étude réalisée sur les infections urinaires de *Pseudomonas aeruginosa*, où La ticarcilline, la gentamycine, l'amikacine, la ciprofloxacine sont les antibiotiques les plus actifs sur cette bactérie, avec des taux de sensibilité allant de 70 à 90 % (Staerman , 2005).

5.3. Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées à partir de prélèvement broncho-pulmonaire

Relativement moins résistants, les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans les prélèvements broncho-pulmonaires sont sensibles à 9 antibiotiques (amikacine, tobramycine, ceftazidime, lévofloxacine, ciprofloxacine, aztoréonum, carbapénème et la colistine).

Concernant les molécules restantes, les taux de résistance varient entre 3% pour la ticarcilline et 6 % pour pipéracilline et la netilmicine.

La rifampicine présente le taux le plus important avec 50 %, suivi par la sulfaméthoxazole, la doxycycline la fosfomycine (26 %, 23.3 %,13 %), respectivement.

Ces taux sont différents de ceux retrouvés dans plusieurs études. Comme l'étude tunisienne réalisée entre (2004 - 2007) qui rapporte que 16 % des souches sont résistantes à la ceftazidime, 23 % à la gentamycine, et 18 % à l'amikacine (Ben Redjeb,2007).

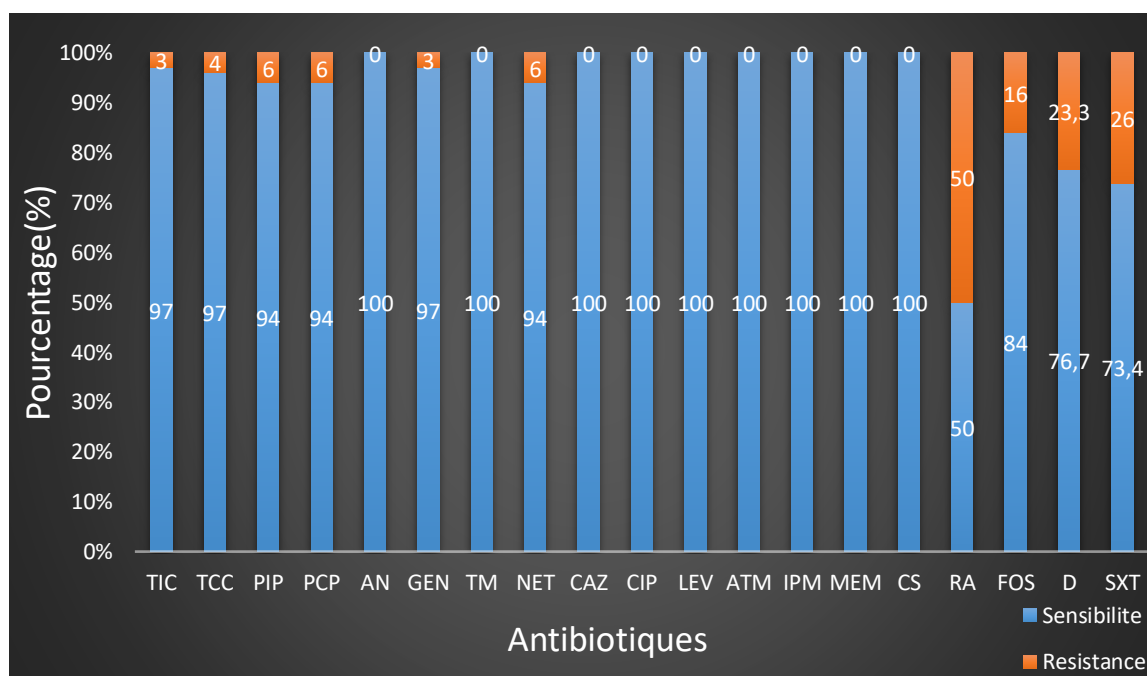


Figure 24 : Profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées à partir de prélèvement broncho-pulmonaire (n= 30).

En comparant les trois profils ensemble ; les taux de résistance les plus élevés sont notés pour le pus, suivi par l'urine et les prélèvements broncho-pulmonaires.

Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans une étude marocaine qui rapporte que, les prélèvements broncho-pulmonaires sont à la tête des prélèvements des quels provenaient les isolats résistants (**Ablavi, 2016**).

Comme nous avons noté plus haut, cette différence peut être expliquée par :
La durée plus ou moins longue de l'étude, et bien aussi la géographie, le lieu de l'étude : un seul service isolé ou tout un établissement de soin.

6. Prévalence des isolats multi-résistants

Dix-sept de nos isolats, environ 15 % des 113 souches étaient résistantes à la fois à plus de trois groupes d'antibiotiques ceftazidime, imipenème, ciprofloxacine ...etc.

Provenaient des hommes ; 23.5 % étaient issus à la fois de la médecine interne et l'orthopédie, suivi par le service d'urgence (17.5 %), et ne dépasse pas 5 % pour les autres services (Chirurgie infantile clinique (CCI), service de chirurgie cardiaque thoracique et vasculaire (CTCV), pédiatrie, urologie, gastrologie, et chirurgie).

Les 64.7 % de ces prélèvements étaient issus de pus suivis des urines (29.4 %) et liquide pleurale (5.88 %).

Nos résultats sont proches de ceux dans une étude européenne ; 14.3 % des isolats de *P.aeruginosa* étaient résistants à au moins trois groupes d'antibiotiques ainsi qu'à l'hôpital des enfants de Marrakech où elle était de 25.6 % (**Chinent *al.*, 2014** ; <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>).

Nos résultats sont de loin plus bas comparativement à ce qui a été retrouvé au Cameroun dans les services de réanimation, où le taux de multirésistance était de 88.8 % et pareil pour l'étude multicentrique menée sur les pneumonies nosocomiales dues à *P. aeruginosa* dans lequel ce taux était de 30.5 % (**Scott *et al.*,2015** ; **Clotilde,2013**).

Nous remarquons ainsi une disparité d'une étude à une autre sur la multirésistance. Ces écarts peuvent être dus à l'écologie bactérienne de chacune d'entre elles, du contexte (une pathologie précise, un service donné), et aussi au fait que ce ne soient probablement pas les mêmes antibiotiques qui aient été utilisés.

- **L'extrême résistance**

Si les bactéries qualifiées d'extrême résistantes ou toto-résistantes, ne restent parfois sensibles qu'à un seul groupe d'antibiotiques (**Magiorakos et al., 2012**) alors cette situation n'existe pas chez nos isolats, mais c'est l'exemple de l'étude publiée par Vijay S.M *et al.*, dans laquelle certains isolats de *P. aeruginosa* n'étaient sensibles qu'à la colistine ou des bactéries totorésistantes (**Vijayet al.,2014**), dans ce cas le traitement des infections à *pseudomonas aeruginosa* fait appel à une nouvelle molécule "le Ceftolozane -Tazobactam"(**Mérens et al., 2011**).

7. Distribution des souches de *P. aeruginosa* BLSE

Selon notre étude, la fréquence globale d'isolement des BLSE est de 5 % (six de nos isolats). Ce taux reste proche de celui rapporté en étude multicentrique française menée par l'ONERBA (observatoire national d'épidémiologie et de la résistance aux antibiotiques) en 2007 a pu isolée parmi les souches de *Pseudomonas aeruginosa* dont 6 % étaient résistantes à la ceftazidime (**Mérens et al., 2011**).

Par contre ce taux est très inférieurs de celui menée par Shrivastava, et al ou les BLSEs venaient en tête des phénotypes de résistance avec une prévalence de 49,49 % (**Gunjan, 2014**).

La cause possible de ces différences, 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 (**Nordmann, 2003 ; Salou et al., 2014**).

7.1. Distribution des souches de *P. aeruginosa* BLSE selon le sexe

Comme la figure (25) indique, Les infections à BLSE sont plus fréquentes chez le sexe masculin que féminin avec un sexe ratio de 2.

En effet, notre étude a été menée dans un hôpital militaire qui reçoit surtout des patients de sexe masculin.

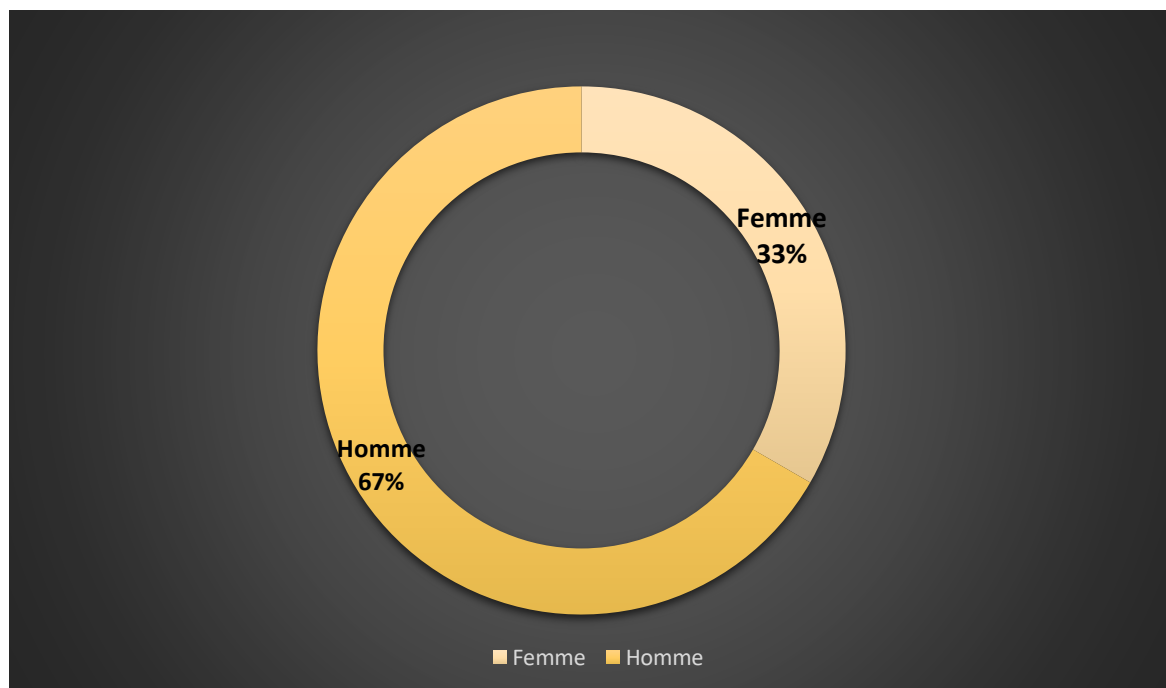


Figure 25 : Répartition des souches de BLSE selon le sexe

7.2. Distribution des souches de *P. aeruginosa* BLSE selon le service

La figure (26) montre que, le service hospitalier est apparu plus concernés par le problème de résistance lié à la production de BLSE, notamment le service d'orthopédie avec un pourcentage de 33,33 %. Suivi par les autres services médecine interne, pédiatrie, gastrologie et le service des urgences avec égalité de taux de 16,66 %.

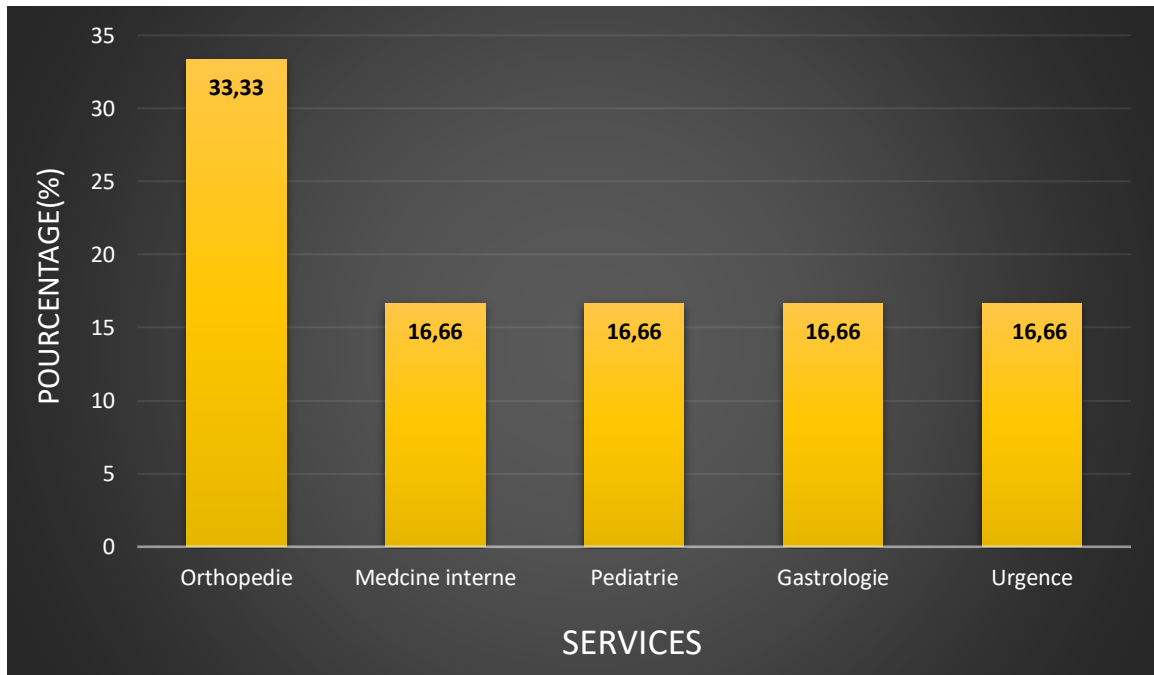


Figure 26 : Répartition des souches de *P. aeruginosa* BLSE selon le service (n=6).

7.3. Distribution des souches de BLSE selon le type de prélèvement

La figure (27) montre que, 67 % des souches productrices de bêta-lactamase a spectre étendu sont trouvées dans les urines, le reste des souches (33 %) sont obtenues à partir de pus.

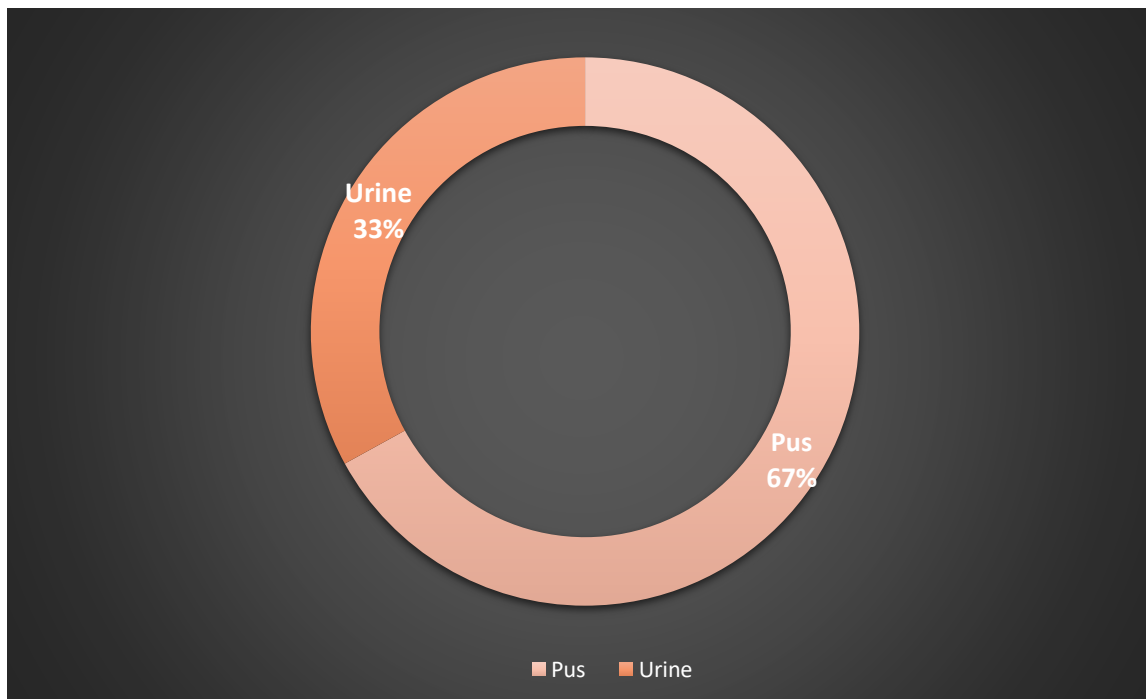


Figure 27 : Répartition des souches de BLSE selon le type de prélèvement (n=6).

Conclusion

Conclusion

Au cours de notre travail, nous avons noté que *Pseudomonas aeruginosa* est isolé essentiellement dans le service de pédiatrie (22.12%), suivi par la consultation externe (15.92%) et le service de la médecine interne (12.38%). Chez les patients hospitalisés, le taux de résistance est de 83.18%. De plus, elle est retrouvée surtout dans les pus (36.28%) suivis par les urines (28.31%) et le prélèvement broncho-pulmonaire (26.54%).

Les souches isolées sont hautement résistantes à la rifampicine (52.21%) et la triméthoprimé sulfaméthoxazole. Pour la résistance à l'imipénème et la ceftazidime nous assistons à des taux relativement faibles de (4.42%) et (5.3%) respectivement.

En effet L'antibiothérapie et l'usage abusif des antibiotiques en milieu communautaire, permettent d'accumuler et de développer de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques spécialement les bêta-lactamines, et aussi l'émergence de bactéries multi résistantes (BMR) et totorésistantes contre lesquelles les antibiotiques sont devenus totalement inefficaces dans ce cas le traitement des infections à *pseudomonas aeruginosa* fait appel à une nouvelle molécule "le Ceftolozane -Tazobactam".

Malgré le faible taux des souches BLSE (6%), l'émergence la diffusion des bêta-lactamase à spectre élargie est un phénomène inquiétant auquel le biologiste doit être sensibilisé.

Recommandations et perspectives

Recommandations et perspectives

A l'issue de cette étude et vu l'émergence de la résistance des bactéries aux antibiotiques, il convient de formuler les perspectives et les recommandations suivants :

- Un meilleur usage des antibiotiques
- Un meilleur respect des mesures d'hygiène afin de limiter la diffusion de ces bactéries.
- Une meilleure compréhension des mécanismes d'acquisition des résistances aux antibiotiques et l'idéal serait d'aller puiser directement dans le génome grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire qui devraient être introduites dans le laboratoire afin de pouvoir identifier de nouvelles cibles thérapeutiques,
- Sensibiliser la population à éviter l'automédication qui constitue un risque des échecs thérapeutiques et facilitent l'émergence des résistances bactériennes
- Cette étude doit être compléter par une étude prospective afin de récolter le plus de renseignements possibles sur cette espèce.

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 ,116p.
- **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, 2263-2268.
- **Anlatici, R., Ozerdem, R., Dalay, C., Kesiktaş, E., Acartürk, S., Seydaoğlu, E.** (2002). A retrospective analysis of 1083 Turkish patients with serious burns. *Burns*, 28(3), 231-237.
- **Aribi, M., Baziz, M.** (2019). Caractérisation des entérobactéries productrices des Bêta-lactamases à spectre élargi isolées à l'hôpital militaire régional de Constantine. Mémoire master : biologie moléculaire des microorganismes. Constantine : université des frères Mentouri,97p.
- **Atif, M. L., Bezzaoucha, A., Mesbah, S., Djellato, S., Boubechou, N., Bellouni, N.** (2006). Évolution de la prévalence des infections nosocomiales dans un centre hospitalier universitaire en Algérie (2001 à 2005). *Médecine et Maladies Infectieuses*, 36(8) : 423-428.
- **Azmoun, S.** (2016). Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech. Thèse de doctorat : Médecine. Rabat, 91p.

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) ,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 ,84p.
- **Ben Abdallah, H., 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 (10), 554–556.

- **BenJaballah,N.,Bouziri,A.,kachaou,W.,Hamdi ,A.,Mnif,K.,Khaldi,A .,Belhadj,S., Azdaghli ,K.** (2006). Épidémiologie des infections bactériennes nosocomiales dans une unité de réanimation néonatale et pédiatrique tunisienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 36 (7) 379-385.
- **Ben Redjeb, S.** (2012). Résistance aux antibiotiques : Données actuelles dans le monde et en Tunisie. *Tunisie Médicale*, 90 (10) ,472-477.
- **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), 393- 403.
- **Bert, F., Lambert, N.** (2000). *Pseudomonas aeruginosa* : actualité sur la résistance aux β -lactamines et implications thérapeutiques. Masson [en ligne], 2 (3) (page consultée le 24/03/2020)
<https://www.em-consulte.com/en/article/77431>
- **Boujemaa, D.** (2015). Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Enterobacter cloacae*. Thèse de doctorat. Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid–Tlemcen. 133p.
- **Boulahbal, N., Ramdani, N., Belouni, R., Seghier, M., Benslimani, A.** (2009). Manuel de microbiologie à l’usage des étudiants en 3^{ème} années de médecine : office des publications universitaires. 263p.
- **Bricha, S., Ounine, S., Oulkheir N. E., El haloui, B.** (2009).Facteurs de virulence et epidemiologie liés au *Pseudomonas aeruginosa*. *Revue Tunisienne d’Infectiologie* ,2 ,7-1.
- **Burgard, M., Grall, I., Descamps, P., Zahar, J.** (2013). Infections nosocomiales en pédiatrie. *EMC - Pédiatrie/Maladies infectieuses*, 8(1), 1-9.

C

- **Cabrolie, N., Lafolie, J.** (2014). Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*.*Journal des Anti-infectieux* ,16(1), 8-12.
- **Carle, S.** (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel*, 42, 6–21.
- **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, 272p.

- **Clotilde, N., André, B., Noel, A., Gérald, S., Basile, K., Fidèle, B., Romain, T.** (2015). Écologie bactérienne de l'infection nosocomiale au service de réanimation de l'hôpital La quintinie de Douala. Cameroun. Pan African. *Médical Journal*, 14 (140).

D

- **Darghout, S., 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 ,58p.
- **Diallo, A.** (2013). *Escherichia coli* pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale : Prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire [En ligne]. Thèse de doctorat : microbiologie. Université de Toulouse, 191p. Disponible sur : <http://thesesups.ups-tlse.fr/2112/> (Page consultée le 24/04/2020).
- **Dreamstime.** *Pseudomonas aeruginosa* (sans date). [Illustration 3d] In: Dreamstime. Disponible sur : < <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-pseudomonas-aeruginosa-bact%C3%A9rie-image80620384> > (consultée le 04/07/2020).

E

- **Elhani, D., Elhani, I., Mahjoub, A.** (2012). Resistance in Gram negative bacteria: what is the current situation? *Tunis Med*, 90(10), 680-685.
- **Elmeskini, k.** (2011). Etude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Thèse de doctorat. Rabat : Université de Mohammed V, 117 p.
- **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 [en ligne]. (Page consultée le 14/7/2020).
<Http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobialresistancesurveillance-europe-2013.pdf>.
- **Euzéby.** Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse [en ligne]. (page consultée le 23/03/2020).
<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>

F

- **Fauchère, J., Avril, J.** (2002). Bactériologie générale et médicale. Ellipses. 365p.

- **Filloux.** Etapes de formation d'un biofilm bactérien sur une surface immergée. (2003). [Schéma] In RechercheGate. Disponible sur :
< https://www.researchgate.net/figure/Etapes-de-formation-dun-biofilm-bacterien-sur-une-surface-immeree-Filloux-Vallet_fig2_306324025 > (Consultée le 10/06/2020).

- **Filopon,D.** (2006). Mécanismes de regulation impliquées dans la pathogenicité de *pseudomonas aeruginosa* : système de sécretion de type III, epigenese et quorum sensing. Thèse de doctorat : Virologie, microbiologie, immunologie. France : Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 201p.

G

- **Gougeon,M.**(2017). Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* : analyse de 181 épisodes bactériémiques documentés dans deux établissements hospitaliers du Nord de la France .*Медицинская Иммунология*, 19, 1-141.
- **Guilherme, P., Ramos, J., Felipe, L., Tuon, F.** (2013). Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(9),757–761.
- **Gunjan, S., Bhatambare, G., Patel, K.** (2014). Evaluation of prevalence and antibiogram of multi drug resistant, extensively drug resistant and pan drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients visiting a tertiary care hospital in central India. *Chrimed J health Res*, 1(3), 145-149.

H

- **Hancock, R., Brinkman, F.** (2002). Function of *pseudomonas* porins in uptake and efflux. *Annu Rev Microbiol*, 56, 17-38.
- **Hooper, D., Rubinstein, E.** (2003). Quinolone antimicrobial agents. *American Society for Microbiology*, 10(6), 485.

J

- **Jeannot, K.** (2017). Actualités sur la Résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* et stratégie d'utilisation des antibiotiques anti-Pseudomonas. *DESC Pathologie Infectieuse et Tropicale*.
- **Jung, R., Fish, D., Obritsch, M., Maclaren, R.** (2004). Surveillance of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an urban tertiary-care teaching hospital. *Journal of Hospital Infection*, 57(2), 105–111.

K

- **khailzadeh, P.** (2009). Formation de Biofilm à *Pseudomonas aeruginosa* : évaluation d'inhibiteurs potentiels du Quorum sensing. Thèse de doctorat : Microbiologie. Toulouse : université de Paul Sabatier, 328p.
- **Khalifa, A.B.H.** (2011). Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et mode de régulation [en ligne]. *Annales de biologie clinique*, 69(4), (page consultée le : 07/02/2020).
<http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/>
- **Krall, R., Sun, J., Pederson, K.J., Barbieri, J.T.** (2002). In vivo rho GTPase-activating protein activity of *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin ExoS. *Infect Immun*, 70(1), 360-370.
- **Kukavica-Ibrulj, I.** (2007). Génomique fonctionnelle du régulateur transcriptionnel Pycr de *Pseudomonas aeruginosa* essentiel in vivo et comparaison des cinétiques d'infection pulmonaires chroniques. Thèse Microbiologie-immunologie. Québec : Université Laval, 282p.

L

- **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), 523–526.
- **Lister, P., Wolter, D., Hanson, N.** (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*, 22(4), 582-610.

M

- **Maghsoudi, H., Pourzand, A., Azarmir, G.** (2005). Etiology and outcome of burns in Tabriz, Iran An analysis of 2963 cases. *Scand J Surg*, 94(1), 77-81.
- **Magiorakos, A., Srinivasan, R., Carey, B., Carmeli, Y., Falagas, M., Giske, C., Harbarth, S., Hindler, F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D., Rice, L., Stelling, J., Struelens, M., Vatopoulos, A., Weber, J.** (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.
- **Marion, G.** (2009). De la genèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de

polyphénols cycliques de type calixarène : études moléculaire (s), cellulaires (s) et structurale (s) en vue de l'identification des cibles d'action : le cas du paraganidinoéthylcalix arène. These de doctorat : Médecine humaine et pathologie. Nancy : Université Henri Poincaré - Nancy 1 ,263p.

- **Masuda, N., Sakagawa, E., Satoshi, O., Naomasa, G., Hideto, T., Takeshi, N.** (2000). Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 44(12), 3322-3327.
- **Mcgowan, J.** (2006). Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control*, 34 (5) ,29-37.
- **Memdouh, S., Reddaf, N.** (2018). Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine. Mémoire master recherche : Microbiologie et hygiène hospitalière. Constantine : Université des frères Mentouri, 69 p.
- **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, 233p.
- **Mérens, A., Delacour, H., Plesiat, P., Cavallo, J-D., Jeannot, K.** (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Francophone de Laboratoires*, 435, 49-62.
- **Mérens, A., Janviera, F., Thienb, H., Cavallod, J-D., Jeannot, K.** (2012). Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. *Francophone des Laboratoires*, 42(445), 59-74.
- **Mérens, A., Jault, P., Bargues, L., Cavallo, J.** (2013). Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. *EMC-Maladies infectieuses* [en ligne], 10(1) (Page consultée le 9/03/2020). <https://www.em-consulte.com/en/article/776050>
- **Miller, K., Ernst,W.**(2005). TLR4 and infectious disease diversity Samuel. *Bader Nature Reviews Microbiology*, 3, 36-46.
- **Minchella, A., Molinari, L., Alonso, S., Bouziges, N., Sotto, A., Lavigne, P.** (2006). Évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. *Pathologie Biologie*, 58(1), 1-6.
- **Moreau-Maquis, S., Stanton, B., O'Toole, G.** (2008). *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation.A short review. *Pulm Pharmacol Ther*, 21, 595–599.

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, 73p.
- **Nature Reviews Microbiology.** LPS, TLR4 and infectious disease diversity. (Sans date). (Schéma)In : Nature. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/nrmicro1068?cacheBust=1509248904863> (consultée le 22/06/2020).
- **Nordmann, P.** (2003). Mécanismes de résistance aux bêtalactamines de *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 22(6), 527-530.

O

- **Obritsch, M., Fish, D., Maclaren, R., Jung, R.** (2004). National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 4606-4610.

P

- **Papaioannou, E., Putri, D., Wim. J.** (2013). Choosing an appropriate infection model to Study quorum sensing inhibition in *Pseudomonas* infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 19309-19340.
- **Philip, S.** (2018). Vie bactérienne communautaire on se compte et on s'adapte : Quorum sensing Annuaire du Collège de France [en ligne], 116, (consultée le : 20/06/2020). <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12765>
- **Poole, K.** (2004). Aminoglycoside résistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 49(2), 479-487.
- **Piddock, L.** (2006). Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev*, 19(2), 382-402.
- **Preeti, P., Ragini, G., Puneet, G.** (2019). Emergence d'une résistance aux antibiotiques *Pseudomonas aeruginosa* en unité de soins intensifs ; un examen critique. *Gènes and diseases*, 6(2) ,109-119.

Q

- **Quale, J., Bratu, S., Gupta, J., Landman, D.** (2006). Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(5), 1633-1641.

R

- **Rodriguez-Villalobos, H., Struelens, M.** (2006). Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation*, 15, 205-213.
- **Ruimy, R., Andremont, A.** (2004). Quorum-sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* mécanisme moléculaire, impact clinique et inhibition. *Réanimation*, 13(3), 176-184.

S

- **Sansonetti, P.** (2018). Vie bactérienne communautaire (1) on se compte et on s'adapte : le quorum sensing .France .
- **Sadikot, R., Timothy, S., John, W., Alice, S.** (2005). Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(11), 23-1209.
- **Salou, M., Dossim, S., Ekouevi, D., Nyasenu, T., Lack, F., Loko, E., Tigossou, S., Prince-David, M., Dagnra, A.** (2014). Aspects Phénotypiques De La Resistance Aux B- Lactamines Des Souches De *Pseudomonas aeruginosa* Isolées Au Laboratoire De Bactériologie Médicale Du Chu Sylvanus Olympio (Chu So) De Lome, Togo. *Journal de la recherche scientifique de l'université de Lome* [en ligne], 16(1) (page consultée le 10/7/2020). <https://www.ajol.info/index.php/jrsul/index>
- **Scott, T., Richard, G., Marin, H., Catherine, C., Jordi, R., Jean, Massim, A., Tobias, W., Bernard, C., Helmut, O., Esther, C., Antoni, T., Francesco, M., Garrett, E., Vandana, M.** (2015). An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia impact of multidrug resistance. *Critical Care*, 19(1), 1-8.
- **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.These de doctorat: Biochimie et de Microbiologie.Constantine :Université Mentouri de Constantine, 187p.

- **Sfm-microbiologie.***Pseudomona aeruginosa* [en ligne].(consultée le :02/08/2020) https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudo_monas.pdf
- **Shakil, S., Khan, R., Zarrilli, R., Khan, A.** (2008). Aminoglycosides versus bacteria-a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci*, 15(1), 5- 14.
- **Shorr, A.** (2009). Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 37, 1463-1469.
- **Sofia medicalistes.** Familles d'antibiotiques [en ligne]. (Page consultée le 19/03/2020). https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Famille_d_antibiotiques.pdf
- **Staerman , F.** (2005). Polycopié urologie 2 ème cycle. Infections urinaires. [en ligne]. Disponible au format PDF sur Internet :< http://uromada.ifrance.com/poly_uro.pdf>. [Consulté le 05/05/2020].
- **Starteva, T., Ouzouna-Raykova, V., Morkova ,B., Todorova, A., Mateva-Proevska, Y.,Mitov, I.** (2007). Problematic Clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university in Sofia; Bulgaria: Current Status of antimicrobial résistance and prevailingresistance mechanisms. *Journal of medical Microbiology*, 56, 956-96.

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, 81p.
- **Thabet, L., Zoghliami, A., Boukadida., Messadi, A., Abdelraouef, G.** (2012). Profil épidémiologique et résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au centre de Traumatologie et Grands Brûlés en Tunisie durant trois ans. *La Tunisie médicale*, 90(11), 803-806.
- **Thuong, M., Arvaniti, K., Ruimy, R., Scanvic-Hameg, A., Lucet, C., Régnier, B.** (2003). Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage

acquisition in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* [en ligne], 53(4) (page consultée le 01/05/2020).

- **Touati, M.** (2013). Antibio-résistance des bacilles à Gram négatif non fermentants Isolés au niveau des services de réanimation - CHU Annaba. Thèse de doctorat : Microbiologie appliquée. Annaba : Université de Badji Mokhtar, 156 p.

V

- **Vallet, I., Wolson, J., Lory, S., Lazdunski, A., Filloux, A.** (2001). The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: Identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci USA* [en ligne], 98(69) (Page consultée le 03/02/2020).
- **Vettoretti, L.** (2009). Adaptation des mécanismes de résistance par efflux actif chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose [en ligne]. Thèse de doctorat : science de la vie et de la santé. France : Université de Franche-Comté, 217p. disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02104185/> (Page consultée le 12/05/2020).
- **Vodovar, D., Marcadé, G., Raskine, L., Malissin, I., Mégarbane, B.** (2013). Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *La Revue de Médecine Interne*, 34(11), 687–693.
- **Vijay, S., Mane, A., Nitin, I., Kar, H., Das, B.** (2014). Pan drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in obstructive uropathy patient: A Case Study. *Int. J. curr. Microbiol. App. Sci*, 3(11) ,489-492.

W

- **Weldhagen, G., Poirel, L., Nordmann, P., Ambler.** (2003). extended-spectrum betalactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemothe*, 47(8), 85-92.
- **Wilkins, M., Hall, L., Allan, R.N., Faust, S.N.** (2014). New approaches to the treatment of biofilm-related infections. *J of Infect*, 69, 47-52.

Y

- **Yala,D., Merad,A.S .,Mohamedi,D., Ouar Korich,M.** (2001).Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, (91), 5-12.

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, 54p.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes.

Titre **Epidémiologie et profils de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC)**

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif, pathogène, responsable d'un nombre important d'infections nosocomiales, Cette bactérie opportuniste, montre une capacité de résistance à la plupart des antibiotiques utilisés, sa pathogénicité repose sur un arsenal complexe constitué de facteurs solubles et d'attributs cellulaires. L'objectif de ce travail est l'isolement et l'identification des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de divers prélèvements dans différents services de l'HMRUC ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques. Au cours de notre étude, 113 souches de *P. aeruginosa* ont été isolées dont 22.12 % proviennent du service de pédiatrie. Ces souches sont essentiellement isolées à partir des prélèvements de pus (36.28%). L'étude de la résistance a révélé que les taux de résistances sont 5.3% à la céftazidime, 4.42% à l'imipénème, 15.9% à la gentamicine et 17.68 % aux fluoroquinolones, et 52.21% pour la rifampicine représentant le taux le plus élevé. Selon notre étude, dix-sept de nos isolats, environ 15% des souches étaient résistantes à la fois à plus de trois groupes d'antibiotiques ceftazidime, imipénème, ciprofloxacine ...etc. La fréquence globale d'isolement des BLSE est de 5% (six sur 113). Au terme de cette étude nous rappelons les recommandations d'hygiène individuelle et collective et l'utilisation rationnelle des antibiotiques pour éviter l'émergence de nouvelles résistances.

Mot clés : *Pseudomonas aeruginosa*, infections nosocomiales, antibiotique, la résistance aux antibiotiques, BLSE

Membre du jury :

Présidente du jury: *ABDELAZIZ Wided* (Maître de conférences- UFM Constantine).

Rapporteur : *SEKHRI-ARAF A Nedjoua* (Maître de conférences A - UFM Constantine).

Examineurs : *MEZIANI Meriem* (Maître assistante A - UFM Constantine).

Présentée par : *BOUSSOUF Oumnia*
YAHIA CHERIF Nadjet

Année universitaire : 2019 -2020