

Infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* : facteurs de résistance aux antibiotiques et de mortalité

Karim Lakhdar, Ali Derkaoui, Abdelkarim Shimi, Ghita Yahyaoui, Mustapha Mahmoud, Mohamed Khatouf

Service de réanimation polyvalente A1, CHU Hassan II, Fès
<karim-lakhdar@live.fr>
Laboratoire de microbiologie-virologie, CHU Hassan II, Fès
<karim-lakhdar@live.fr>

Pseudomonas aeruginosa est l'une des bactéries opportunistes les plus pathogènes pour l'homme. Il est responsable d'un nombre élevé d'infections nosocomiales en réanimation. Plusieurs études ont rapporté un taux élevé de morbimortalité due à ce germe. Cependant, le point sur les facteurs de résistance aux antibiotiques ainsi que les facteurs de mortalité liés à ce germe restent un sujet d'actualité. Durant ces quatre dernières années l'incidence des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* est en nette augmentation dans notre hôpital, ce qui nous a poussés à faire cette étude épidémiologique visant à trouver l'incidence vraie de ces infections dans notre service ainsi qu'à identifier les facteurs de résistance du *P. aeruginosa* aux antibiotiques et les facteurs de risque de mortalité liés à ce germe.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa*, résistance bactérienne, infection nosocomiale

Pseudomonas aeruginosa (PA) est un bacille à Gram négatif opportuniste, de plus en plus présent en réanimation. L'émergence de souches résistantes constitue un réel problème, limitant le choix des antibiotiques. L'identification des facteurs de résistance aux antibiotiques et des facteurs de mortalité du PA pourrait limiter la morbimortalité liée à ce germe.

incluant tous les patients hospitalisés au service de réanimation polyvalente A1 et présentant une infection nosocomiale à PA, suspectée cliniquement et confirmée microbiologiquement.

Le logiciel Epi-info 7 a été utilisé pour le traitement des données et les calculs statistiques.

Résultats

Durant cette période, 398 patients ont présenté une infection nosocomiale, sur un total de 1 871 patients hospitalisés, soit un taux d'infection nosocomiale de 21,3 %.

Soixante-dix patients ont présenté une infection nosocomiale à PA, soit 17,5 % de toutes les infections nosocomiales.

L'âge moyen de nos patients était de 43,4 ans, avec une médiane de 41

Matériel et méthodes

Notre service est une unité polyvalente de soins intensifs de seize lits, recevant annuellement entre 600 et 650 patients.

Nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive et analytique durant trois années (entre janvier 2014 et décembre 2016)



Tirés à part : K. Lakhdar

Tableau 1. Répartition des malades selon le diagnostic d'admission au service.

	Nombre total de malades	Nombre de malades infectés	Taux d'infection nosocomiale (%)
Traumatisme crânien grave	204	24	34,3
Polytraumatisme	197	17	24,3
Postopératoire d'une neurochirurgie	70	11	14,7
Pneumopathie grave	20	3	4,2
AVC hémorragique	19	2	2,8
AVC ischémique	18	2	2,8
État de mal épileptique	17	2	2,8
Guillain-Barré	12	3	4,2
Méningo-encéphalite	9	3	4,2
Abcès cérébral	6	3	4,2
Électrisation	1	1	1,5

ans et des extrêmes de 13 et 78 ans. L'infection nosocomiale à PA était plus fréquente chez les hommes, avec un taux de 72,8 %.

Dans notre série, 77,5 % des patients ont été admis des urgences, 16 % ont été transférés d'un autre service, 8,5 % ont été admis en postopératoire d'une neurochirurgie ou d'une chirurgie cardiovasculaire et 4,3 % ont été transférés d'une clinique privée. Le *tableau 1* représente la répartition des malades selon le diagnostic à l'admission.

Les antécédents de nos patients sont représentés dans la *figure 1* et l'incidence des dispositifs invasifs dans la *figure 2*.

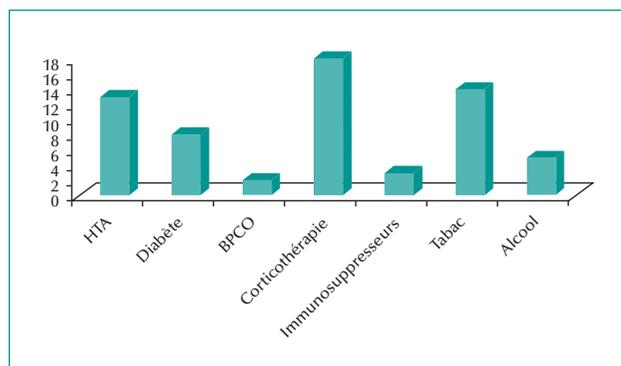


Figure 1. Principaux antécédents des patients présentant une infection nosocomiale à PA.

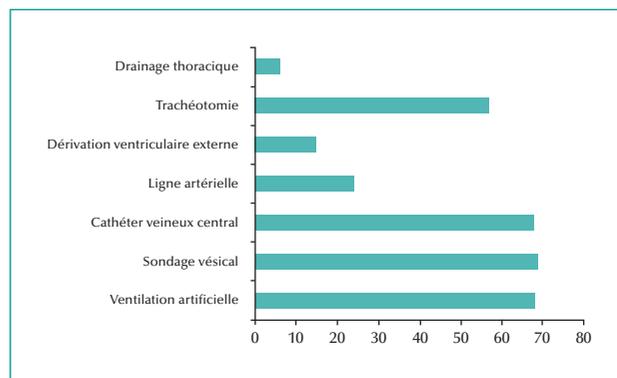


Figure 2. Incidence des dispositifs invasifs chez nos patients.

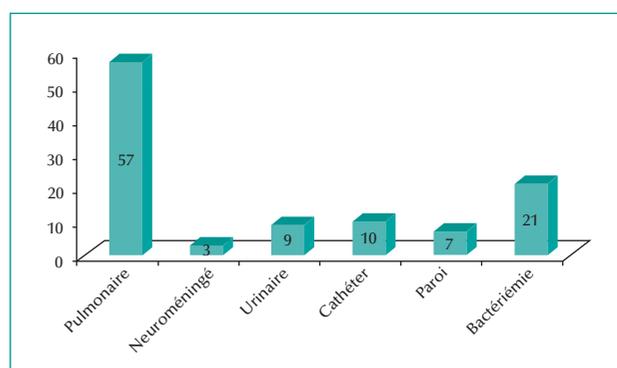


Figure 3. Répartition des malades selon le site infecté.

La *figure 3* illustre la répartition des patients selon le site d'infection nosocomiale.

Le PA identifié chez nos patients était résistant à la ciprofloxacine dans 34,3 % des cas, à la lévofloxacine dans 32,8 %, à la pipéracilline-tazobactame dans 28,5 %, à l'amikacine et à la gentamycine dans 5,7 %, à la ceftazidime dans 22,8 % et à l'imipénème dans 4,3 %.

Les facteurs de risque de résistance du PA à la ceftazidime sont un antécédent d'hospitalisation aux urgences ($p = 0,017$ et odds ratio [OR] : 1,1) et un antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ($p = 0,005$ et OR : 3,53). Aucun facteur de risque statistiquement significatif de résistance à l'imipénème n'a été identifié.

Le taux de mortalité était de 55,7 %, contre une mortalité globale de 35,8 % chez les patients non infectés.

Le *tableau 2* illustre le taux de mortalité en fonction du sexe et des antécédents et le *tableau 3* le taux de mortalité en fonction du site d'infection.

Le sexe féminin ($p = 0,05$; OR : 1,12) et la localisation neuroméningée ($p = 0,04$; OR : 1,66) sont des facteurs significatifs de mortalité.

Tableau 2. Taux de mortalité en fonction du sexe et des antécédents.

		Nombre de malades infectés	Mortalité (%)	p
Sexe	Féminin	19	58	0,05 OR : 1,12
	Masculin	51	55	
Diabète		8	37	0,52
HTA		13	38	1,92
Cardiopathie ischémique		1	2	0,80
Immunosuppresseurs		3	67	0,15
Corticothérapie		18	28	0,28

Discussion

Facteurs de virulence

De très nombreux facteurs de virulence ont été décrits chez PA [1]. La grande variété des facteurs de virulence de PA en fait un pathogène opportuniste efficace [2-5]. Il s'agit de protéines et des substances toxiques pour l'homme, telles que l'hémolysine thermostable, des exoenzymes (protéases et phospholipase) et des toxines protéiques (exotoxine et entérotoxine). La présence, chez PA, d'un système de sécrétion de type III fonctionnel (système de contact entre les cellules permettant la sécrétion et la translocation dans la cellule cible de plusieurs protéines cytotoxiques) est associée à une évolution clinique défavorable en cas de pneumopathies chez les patients de réanimation intubés et ventilés [6-9].

Tableau 3. Mortalité en fonction du site d'infection.

Site d'infection	Nombre de malades	Mortalité (%)	p
Pulmonaire	57	53	0,60
Bactériémie	21	38	3,77
Cathéter	10	70	0,40
Urinaire	9	78	1,14
Neuroméningé	3	67	0,04 OR : 1,66

Tableau 4. Résistances naturelles du PA aux antibiotiques.

Pénicillines G, A, M
C1G, C2G et certaines C3G (céfotaxime, ceftriaxone), céphalosporines orales à large spectre
Cyclines
Macrolides
Kanamycine
Quinolones anciennes
Rifampicine
Chloramphénicol
Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Glycopeptides
Acide fucidique
C1G/C2G/C3G : céphalosporines de première/deuxième/troisième génération

Sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques et mécanismes de résistance

PA est sensible aux uréidopénicillines, aux carboxypénicillines et à certaines céphalosporines de troisième génération : ceftazidime, céfépime, ceftiprome et céfsulodine. Par ailleurs, il est naturellement sensible à l'aztréonam et aux carbapénèmes (imipénème et méropénème).

Il est également sensible aux fluoroquinolones de troisième génération, en particulier la ciprofloxacine.

PA est naturellement sensible à l'amikacine, à la tobramycine, à la nétilmicine, à l'isépamicine et à la gentamicine. Les concentrations minimales inhibitrices de la gentamicine sont plus élevées, et certains bactériologues rapportent une sensibilité intermédiaire à la gentamicine.

Il est également sensible à la colistine et à la fosfomycine.

Il est cependant résistant à de nombreux antibiotiques (tableau 4).

Le PA peut avoir une résistance acquise aux bêta-lactamines (acquisition de pénicillinases plasmidiques, hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC par mutation d'un gène de régulation, acquisition d'une bêta-lactamase à spectre élargi, acquisition par mutations de systèmes d'efflux actif, mutation de la porine D2).

La résistance aux aminosides concerne, par ordre de fréquence décroissante : la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine, et l'amikacine. La corésistance avec les bêta-lactamines et les fluoroquinolones est fréquente, surtout pour le sérotype O:12.

La résistance aux fluoroquinolones peut survenir selon trois mécanismes : modification de l'affinité de la cible, trouble de la perméabilité et efflux actif. [10]

Tableau 5. Résistance du PA aux antibiotiques.

Étude	Walkty et al.	Drissi et al.	El Ouennassi et al.	Rio et al.	Ben Abdellah et al.	El Ouadnoussi et al.	Notre étude
Ceftazidime	-	25 %	16,6 %	23 %	45,5 %	20,4 %	22,8 %
Imipénème	-	37 %	10,5 %	13 %	35,6 %	9,5 %	4,3 %
Gentamycine	68 %	45 %	44,4 %	50 %	52 %	65,8 %	55,7 %
Amikacine	70,4 %	40 %	0	14 %	31 %	11,3 %	5,7 %
Ciprofloxacine	29,6 %	3 %	26 %	25 %	54,3 %	13,6 %	34,4 %
Lévofloxacine	68 %	-	-	-	-	45,4 %	32,8 %

Le tableau 5 représente le taux de résistance du PA aux antibiotiques retrouvé dans plusieurs études. [10-14]

Facteurs de résistance aux antibiotiques

Plusieurs facteurs sont associés à la résistance de PA aux antibiotiques : l'âge, le sexe, les maladies associées, la gravité de l'état clinique lors de l'admission, la durée du séjour en soins intensifs, l'antibiothérapie antérieure, la lourdeur des mesures de réanimation et le nombre de dispositifs invasifs [15]. Le risque pourrait différer suivant l'antibiotique administré. Selon une étude, le risque serait plus faible avec la ceftazidime qu'avec d'autres antibiotiques, selon la hiérarchie suivante : ceftazidime < pipéracilline < ciprofloxacine < imipénème [16].

Dans notre étude, les facteurs de risque de résistance du PA à la ceftazidime sont un antécédent d'hospitalisation aux urgences ($p = 0,017$ et OR : 1,1) et un antécédent de BPCO ($p = 0,005$ et OR : 3,53). Aucun facteur de risque statistiquement significatif de résistance à l'imipénème n'a été identifié.

La surveillance épidémiologique de la résistance aux antibiotiques permet d'adapter l'antibiothérapie probabiliste, car les infections à PA, du fait de leur gravité, mettent souvent en jeu le pronostic vital et nécessitent d'engager rapidement une antibiothérapie bactéricide [10].

Mortalité

Dans la littérature, le taux de mortalité chez les malades présentant une infection nosocomiale à PA se situe entre 18 et 46 % [17-21]. Dans notre étude, ce taux est de l'ordre de 55,7 %. Cette valeur élevée peut être expliquée par la gravité initiale de nos patients, les caractéristiques de la pathologie d'admission, ce qui entraîne un séjour en réanimation long et l'installation de plusieurs épisodes d'infections nosocomiales.

Les principaux facteurs de mortalité rapportés dans la littérature sont : la localisation pulmonaire, un âge avancé et une antibiothérapie définitive inappropriée [10].

Dans notre étude, le sexe féminin ($p = 0,05$ et OR : 1,12) et la localisation neuroméningée ($p = 0,04$ et OR : 1,66) sont des facteurs de risque significatifs de mortalité.

Conclusion

PA est une bactérie qui préoccupe beaucoup les réanimateurs. Elle est fréquente et responsable d'infections graves dans les unités de soins intensifs. La surveillance de l'épidémiologie locale des résistances acquises, un usage raisonné et hiérarchisé des antibiotiques et l'application des mesures d'hygiène hospitalière sont des bases indispensables pour limiter l'émergence et la diffusion des souches résistantes de PA.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Ruim YR, Genauzeau E, Barnabe C, Beaulieu A, Tibayrenc M, Dremonta A. Genetic diversity of pseudomonas aeruginosa strains isolated from ventilated patients with nosocomial pneumonia, cancer patients with bacteremia and environmental water. *Infect Immun* 2001 ; 69 : 584-8.
2. Husson MO, Harf-Monteil C, Monteil H. *Pseudomonas-burkholderia-rastoniapandoraea*. *Précis de bactériologie clinique*. Editions ESKA, 2007 ; p. 1122-50.
3. Okuda J, Hayashi N, Okamoto M, et al. Translocation of pseudomonas aeruginosa from the intestinal tract is mediated by the binding of ExoS to an Na, K-ATPase regulator, FXYD3. *Infect Immun* 2010 ; 78 : 4511-22.
4. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, et al. Epidemiology of pseudomonas aeruginosa and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003 ; 53 : 274-82.
5. Todd TR, Franklin A, Mankinen-Irvin P, Gurman G, Irvin RT. Augmented bacterial adherence to tracheal epithelial cells is associated with gram-negative pneumonia in an intensive care unit population. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1585-9.

-
6. Roy-Burmana A, Savel RH, Racine S, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic pseudomonas aeruginosa infections. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1767-74.
7. Hauser AR, Cobb E, Bodi M, et al. Type III protein secretion system is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Crit Care Med* 2002 ; 30(3):521-8.
8. Berthelot P, Ros A, Plesiat P, Pozzetto B, Grattard F, Gespa LE. *Détection par PCR en temps réel des gènes exoU et exoS des souches de P. aeruginosa isolées au cours de pneumopathies nosocomiales*. Paris : 21^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse.
9. Finck-Barbancon V, Goranson J, Zhu L, et al. ExoU expression by pseudomonas aeruginosa correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. *Mol Microbiol* 1997 ; 25 : 547-57.
10. El Oudnoussi S. *Infection à pseudomonas en milieu de réanimation*. Thèse Doctorat Médecine : N° 100/09; faculté de médecine de Marrakech.
11. Donati S, Demory D, Papazian L. *Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique*. Conférences d'actualisation SFAR, 2003 : p. 693-704.
12. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 867-903.
13. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rué M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 973-8.
14. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, , Leeper Jr KV. . Ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. *Chest* 1996 ; 109(4):1019-29.
15. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacilline susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1047-54.
16. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1379-82.
17. Colin G. *Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à Pseudomonas aeruginosa résistants*. Thèse Doctorat Médecine. Paris Descarte, 2006.
18. Garcin F. Incidence et facteurs de risque d'acquisition des bactéries difficiles à traiter au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27 : 209-12.
19. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of pseudomonas aeruginosa bacteremia: analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996 ; 156(18):2121-6.
20. Sifuentes-Osornio J, Gonzalez R, Ponce-de-Leon A, Guerrero ML. Epidemiology and prognosis of pseudomonas aeruginosa bacteremia in a tertiary care center. *Rev Invest Clin* 1998 ; 50(5):383-8.
21. Dautremen J. *Bactériémie à pseudomonas aeruginosa en médecine interne : revue rétrospective de 51 épisodes*. Thèse Doctorat Médecine. Paris, 2007.