

## LE *PSEUDOMONAS*: EXPERIENCE DU CENTRE DES BRULES D'ANNABA ET REVUE DE LA LITTERATURE

Chaibdraa A., Medjellekh M.S., Saouli A., Bentakouk M.C.

Centre de Réanimation et de Traitement des Brûlés, Annaba, Algérie

**RESUME.** Le *Pseudomonas* est un agent pathogène à l'origine d'infections nosocomiales graves dans les centres des brûlés. Son opportunisme et sa virulence en font une préoccupation majeure. Ce travail se propose d'évaluer la place de cette bactérie dans l'écologie bactérienne locale et d'en apprécier la sensibilité aux antibiotiques. Cette étude rétrospective préliminaire porte sur la période de juin 2003 à décembre 2005. Elle intéresse l'ensemble des prélèvements bactériologiques ayant pu être réalisés au centre des brûlés d'Annaba. L'effectif est de 633 micro-organismes isolés dont 128 *Pseudomonas* (20,2%): 127 *aeruginosa* (99,2%), 1 *fluorescens* (0,8%); distribution selon le site de prélèvement: écouvillon (87,5%), prélèvement trachéobronchique (4,6%), hémoculture (3,1%), cathéters (1,6%), urine (1,6%) et sonde urinaire (1,6%). Le pyocyanique se situe après le staphylocoque pour les prélèvements précoces et repasse en tête après un séjour supérieur à une semaine, où 89% des pyocyaniques sont identifiés. Il est en première position dans les pneumopathies sous ventilation assistée invasive. Il se classe troisième dans les hémocultures et les cultures de cathéters. Dans les infections urinaires il est devancé par *Candida* et la flore périnéale. Les 128 antibiogrammes regroupent 314 réponses sensibles. La sensibilité à plus de deux antibiotiques est de 68%, à deux antibiotiques 24% et à un antibiotique 8%. Seules quatre molécules restent actives: ciprofloxacine > péfloxacin > pipéracilline > ceftazidime. Une résistance absolue est retrouvée pour trois *Pseudomonas* (2,4%). Le pronostic sévère des infections nosocomiales à pyocyanique et les risques d'options thérapeutiques très limitées font toute leur gravité, d'où l'intérêt de respecter des règles strictes de prescription des antibiotiques et des mesures de prévention.

### Introduction

Le *Pseudomonas* est un germe opportuniste, dont l'extrême virulence va s'exprimer en présence de conditions idéales offertes par les centres de brûlés et leurs patients immunodéprimés soumis aux techniques invasives. Ses propriétés microbiologiques de résistances naturelles à de nombreux antibiotiques et ses capacités d'adaptation et de mutation très rapide font du *Pseudomonas* une préoccupation permanente chez les brûlés les plus graves. Il est à l'origine d'infections nosocomiales d'évolution rapide vers un sepsis grave justifiant le plus souvent une urgence antibiotique pour pallier l'apparition de défaillances multiviscérales irréversibles.<sup>1</sup> Parfois, il est l'agent causal de véritables épidémies incriminant le plus souvent le *Pseudomonas aeruginosa* séovar 0.12, reconnaissant de nombreux réservoirs potentiels.<sup>2</sup> En théorie il est dénombré une pléthore de mécanismes de transmission, mais en pratique la transmission croisée par manuportance est dominante.<sup>3</sup> Il est doté d'une morbidité et une mortalité importante estimée entre 20 et 45%.<sup>4,6</sup> Ce travail se fixe comme objectif d'évaluer les aspects épidémiologiques et la sensibilité du germe aux antibiotiques disponibles. Ces résultats seront confrontés aux données de la littérature afin d'adapter notre comportement et tirer bénéfice de l'expérience d'autres équipes avec des plateaux techniques souvent plus performants.

### Microbiologie

Le *Pseudomonas* (pyocyanique),<sup>7,8</sup> de la famille des *Pseudomonadaceae*, est un germe opportuniste pour lequel «l'eau c'est la vie». Chef de file des bacilles à Gram négatif non fermentants (BGNnF), aérobic stricte, il se développe plus facilement dans un environnement humide. La peau saine, lipophile, se colonise mal par la bactérie à l'inverse des muqueuses en présentant une ambiance hydrophile (respiratoire, digestive, urinaire). De nombreux facteurs peuvent se conjuguer, lui attribuant une virulence particulièrement importante: facteurs d'adhérence (pili, adhésine, flagelle), facteurs de multiplications (sidérophilines, alginates), facteurs d'infection et lésionnels (cytokines, phospholipases, exotoxine A et protéases actifs sur les tissu pulmonaire, vasculaire et oculaire).

Le *Pseudomonas* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques. Il possède également la capacité d'acquérir très rapidement d'autres résistances soit par mécanisme enzymatique (protéases, bêtalactamases à spectre élargi [BLSE], type céphalosporinases, imipenemase) soit par mécanisme non enzymatique (impermeabilité). Parmi ces modes de résistance la résistance adaptative tient une place essentielle. L'opportunisme de ce pyocyanique est à l'origine de sepsis graves sur les terrains fragilisés: brûlures graves, immunodéprimés, malades de réanimation, venti-

lation assistée invasive, dispositifs invasifs (sonde, cathéters périphériques et centraux).<sup>9-11</sup> Dans ces infections nosocomiales, le *Pseudomonas aeruginosa* est le sous-groupe le plus fréquemment isolé, auquel il faut ajouter que 90% des *Pseudomonas* sp. isolés sont en fait des *Pseudomonas aeruginosa*. Il regroupe une vingtaine de sérotypes sérovar dont les plus connus sont les *aeruginosa* sérovar O.1 à O.12, d'où l'intérêt de l'identification du sérotype pour localiser la source ou le réservoir potentiel à l'origine de l'infection. La prescription des antibiotiques peut être optimisée par l'évaluation des propriétés microbiologiques (effet postantibiotique [EPA], résistance adaptative) et les propriétés pharmacodynamiques par les dosages sériques (Fig. 1). Le *Pseudomonas fluorescens*, rare, trouve sa virulence dans sa capacité à sécréter la mupirocine, mortelle en cas de dissémination systémique.<sup>12</sup>

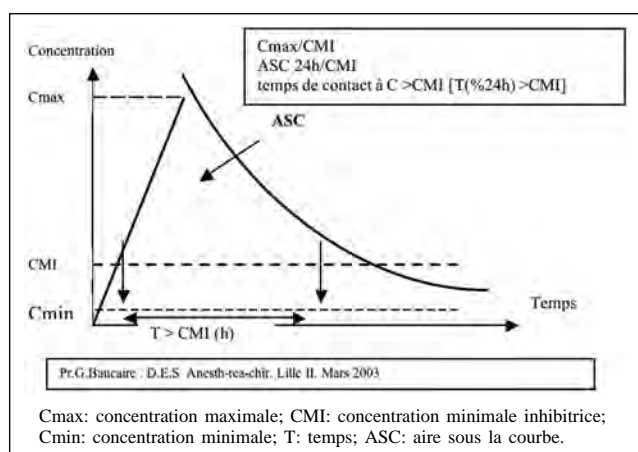


Fig. 1 - Paramètres pharmacodynamiques.

## Matériel

Cette étude rétrospective, réalisée dans le centre des brûlés adultes d'Annaba (Algérie) porte sur la période de juin 2003 (date d'inauguration du service) à décembre 2005. Les résultats bactériologiques intéressent l'ensemble des prélèvements ayant pu être effectués sur des bouillons de culture citratés liquides. L'identification et la fréquence des antibiotiques sensibles seront obtenues à partir des données de l'antibiogramme. Les réponses «résistant» et «intermédiaire» sont exclues de ce travail.

Les *Pseudomonas* recensés vont permettre de situer le germe dans l'écologie bactérienne locale et selon le site de prélèvement (écouvillonnage des lésions de brûlure, hémoculture, prélèvement trachéobronchique protégé distal [PPD], cathéters vasculaires centraux, urines et la sonde urinaire).

Il sera également évalué l'émergence du germe suivant la durée du séjour hospitalier.

La sensibilité des molécules anti-*Pseudomonas* est analysée dans quatre types de situations: plus de deux antibiotiques, deux antibiotiques, un seul antibiotique et aucune réponse sensible.

Les résultats ainsi obtenus seront confrontés aux données de la littérature.

## Résultats

Il a été colligé un effectif de 633 micro-organismes composé de 2/3 de gram positifs et 1/3 de bacilles à Gram négatif (BGN). Le nombre de *Pseudomonas* est de 128, le classant en deuxième position après le staphylocoque. Il est le germe dominant dans le groupe des BGN (57%).

De toutes les bactéries isolées, il occupe la première position à partir des PPD et se classe après le staphylocoque pour les prélèvements cutanés. Les *Pseudomonas* occupent la troisième place dans les hémocultures (staphylocoque, *Klebsiella*) et les cathéters (staphylocoque, *Candida*). Les prélèvements urinaires le situent au quatrième rang (*Candida*, *Escherichia coli*, *Proteus*). Il figure en cinquième position dans les cultures de sondes urinaires (staphylocoque, *Escherichia coli*, *Candida*, streptocoque).<sup>13</sup>

Les *Pseudomonas* sp. isolés sont dominants mais seront assimilés au pyocyanique *aeruginosa*. Un seul *Pseudomonas fluorescens* est identifié. Les écouvillons sont à l'origine de la majorité de nos résultats (87,5%) suivis de très loin par les PPD (4,6%) et les hémocultures (3,1%). Les *Pseudomonas* isolés à partir de cathéters, de l'urine et des sondes urinaires sont numériquement identiques (1,6%) (Tableau I).

Tableau I - Identification et distribution des sous-groupes selon le site de prélèvement

Germes	Ecouvillon	Hémoculture	Cathéter	PPD*	Urine	Sonde urinaire
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34	1	-	1	-	-
<i>Pseudomonas</i> sp.	77	3	2	5	2	2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	-	-	-	-	-
Pourcentage	87,5%	3,1%	1,6%	4,6%	1,6%	1,6%

\* Prélèvement trachéobronchique protégé distal.

La bactérie est isolée dans 89% des cas après la première semaine d'hospitalisation. Sa progression entre la première semaine et au-delà de la troisième semaine est multipliée par 4,8 (Fig. 2).

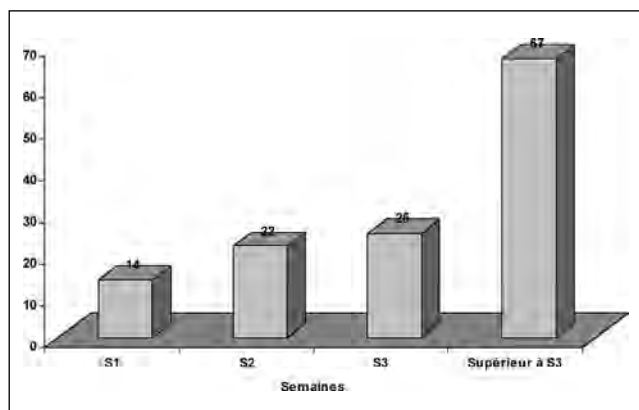


Fig. 2 - Distribution selon la durée d'hospitalisation (S = semaine).

Les 128 antibiogrammes comptabilisent 314 réponses «sensibles» (RS) à un antibiotique. Les fluoroquinolones bénéficient de l'incidence de sensibilité la plus élevée, suivies des bêta-lactamines, du groupe autres et enfin les aminosides. La classification selon le nombre de RS chronologiquement décroissant des antibiotiques se fait comme suit: ciprofloxacine, ofloxacine, ceftazidime, fosfomycine, imipenem, pipéracilline, ticarcilline, tobramycine, rifampicine, gentamicine et amikacine (Tableau II).

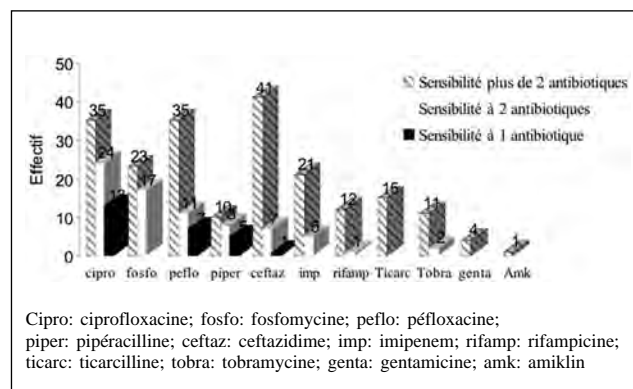


Fig. 3 - Distribution (RS) en fonction du nombre d'antibiotiques sensibles.

Ces résultats d'antibiogrammes permettent de regrouper les RS en fonction de quatre situations (Fig. 3):

1. Des RS intéressant plus de deux molécules: 68%. La ceftazidime est en première position, suivie des quinolones, de la fosfomycine puis l'imipenem.
2. Des RS intéressant deux molécules: 24%. Baisse proportionnelle du nombre de RS de toutes les molécules. La ciprofloxacine est dominante précédant la fosfomycine. La pipéracilline accuse la variation

Tableau II - Répartition et fréquence de la sensibilité des antibiotiques selon le site de prélèvement (314 réponses sensibles / 128 antibiogrammes)

	Ecouvillon (N=112)	Hémoc. (N=4)	PPD (N=6)	Kt. (N=2)	Urine (N=2)	SU (N=2)	Total (N= 128)	Fréquence
<b>Bêta-lactamines</b>								
Ceftazidime	43		3	2		1	49	15,7 %
Ticarcilline	14		1				15	4,8 %
Pipéracilline	16	3	3		1		23	7,3 %
Imipenem	25					1	26	8,3 %
<b>Fluoroquinolones</b>								
Ofloxacine	50		2		1		53	17 %
Ciprofloxacine	63		5	2	1	1	72	22,9 %
<b>Glucoaminosides</b>								
Amikacine	1						1	0,3 %
Tobramycine	11		2				13	4,1 %
Gentamicine	4						4	1,3 %
<b>Autres</b>								
Fosfomycine	38	1			1		40	12,8 %
Rifampicine	13						13	4 %
Pristinamycine	2						2	0,6 %
Erythromycine	1						1	0,3 %
Licomycine	1						1	0,3 %
Vancomycine	1						1	0,3 %

Hémoc.: hémoculture; PPD: prélèvement trachéobronchique distal protégé; Kt: cathéter; SU: sonde urinaire.

la moins importante à l'inverse de la ceftazidime déclassée avec l'imipenem (cinquième et sixième position). Parmi les aminosides seule persiste la tobramycine.

3. Des RS intéressant un seul antibiotique: la diminution de RS est encore plus marquée. Il ne reste que quatre molécules: ciprofloxacine, péfloxacin, pipéracilline et, en dernier, la ceftazidime.
4. Aucune RS: un *Pseudomonas* provenant d'une hémoculture et deux *Pseudomonas* obtenus à partir d'écouvillonnage.

Le seul *Pseudomonas fluorescens* n'est sensible qu'à la ciprofloxacine et la tobramycine.

## Discussion

### Approche épidémiologique

Cette étude est basée sur un diagnostic bactériologique de *Pseudomonas* de type qualitatif. De plus nous déplorons que nos conditions ne permettent pas de résultats à partir de biopsie cutanée et de sérotypage ni de dosages sériques des antibiotiques, d'où l'intérêt de confronter nos résultats aux données de la littérature.

Les travaux sur l'infection nosocomiale consacrés au *Pseudomonas* sont confrontés au problème d'homogénéité des séries publiées. Cette insuffisance s'explique par les origines diverses des patients, le plus souvent fragilisés (soins intensifs, immunodéprimés) et l'abondance des sites de prélèvement. Les brûlés graves sont une exception au sein de cette catégorie de patients: par la disparition du film protecteur que constitue la peau, la dénutrition rapide est responsable d'immunodéficience majeure, environnement spécialisé englobant de nombreux réservoirs pathogènes potentiels. Autant d'éléments qui font de cette infection, ici plus qu'ailleurs, une des priorités de toutes les équipes. En présence d'épidémie, des mesures urgentes et adaptées sont à considérer pouvant aller jusqu'à l'isolement. Un autre problème se surajoute qui est celui de la distinction entre colonisation et sepsis. L'utilité d'au moins deux critères parmi les quatre du SRIS (Systemic Response Inflammatory Syndrome) couplés à un foyer infectieux potentiel<sup>26,7</sup> et plus spécifique aux brûlés, le RBSI (Roy's Burn Severity Index),<sup>28,29</sup> reste souvent inadaptée dans la pratique quotidienne.

Les résultats épidémiologiques concordent pour attribuer une incidence importante du *Pseudomonas* dans les infections nosocomiales à l'origine de sepsis graves.<sup>14-18</sup> L'évolution rapide représente souvent une urgence antibiotique. Parmi les germes isolés, classé en deuxième position après le staphylocoque<sup>19,20</sup> dans les sepsis précoces, il reprend la tête si l'on considère les hospitalisations de plus d'une semaine. Parmi les BGN il est la bactérie dominante.<sup>21</sup> Dans les pneumopathies nosocomiales sous ventilation assistée invasive, il est le germe dominant avec le

staphylocoque,<sup>22-25</sup> de même pour les cathéters. Dans l'infection urinaire, corrélée à la durée du cathétérisme, il se situe après *Candida* et la flore périnéale. La gestion de cette sonde est d'autant plus importante que l'urine collectée est considérée comme le réservoir le plus important de l'infection nosocomiale manuportée source de transmission croisée. Le *Pseudomonas aeruginosa*, par sa fréquence, est la préoccupation de tous les Auteurs. Il est admis également la progression des infections nosocomiales à *Pseudomonas*, qualifié de «bête noire» des centres de brûlés.

Notre travail n'échappe pas aux critiques (majorité d'écouvillons, disponibilité irrégulière des moyens de prélèvement, pas de distinction entre contamination ou infection) mais rapporte des résultats identiques excepté sa troisième position sur les cathéters. Dans les centres de brûlés, le *Pseudomonas* est un germe exceptionnellement virulent de part ses propriétés bactériologiques naturelles et ses capacités d'adaptation et de mutation complexes. La suspicion de son incrimination dans un sepsis, chez nos malades, justifie fréquemment l'état d'urgence antibiotique en attendant la documentation bactériologique, avant que ne s'installent des défaillances d'organes irréversibles.

### Sensibilité aux antibiotiques

Le choix de cette antibiothérapie,<sup>30,31</sup> limitée naturellement par ce germe, doit tenir compte de nombreux facteurs: existence ou non d'un antibiogramme, localisation de l'infection, intégrité d'organes (rein, foie), éventuelle antibiothérapie préalable et écologie bactérienne locale.

#### 1. Les bêta-lactamines

Parmi les céphalosporines de troisième génération (CG3) la ceftazidime occupe une place de choix comme agent anti-*Pseudomonas*. Cette constatation est retrouvée dans cette étude, mais seulement lorsque un maximum d'antibiotiques sont sensibles. La sensibilité de la molécule est déterminée pour une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure à 2 mg/l et la résistance pour une valeur supérieure à 32 mg/l avec une large fourchette hétérogène des souches «intermédiaires». Des controverses existent sur le mode d'administration (perfusion continue ou non). La perspective de la voie inhalée est discutée dans les pneumopathies nosocomiales sous ventilation assistée.<sup>32</sup> Le paramètre majeur pour la prescription de l'antibiotique est le  $T > CMI$  et dont va dépendre le rythme d'administration de l'antibiotique (doubler le nombre d'injections quotidiennes permet de doubler  $T > CMI$ ; inversement, doubler la dose n'augmente le  $T > CMI$  que d'une demi-vie plasmatique). En plus de la CMI, le taux résiduel ou EPA doit être  $\geq$  quatre fois la CMI. Ne pas atteindre cet objectif, c'est une utilisation inappropriée

tenue pour responsable de l'émergence de mutants résistants, en particulier le sérotype sérovar 0.12, essentiellement par un mécanisme enzymatique par la production de BLSE (céphalosporinases). D'autre part, elle favorise la résistance croisée pour les autres CG3. On retiendra la dose minimale de 4,5 g/24 h, qui sera réajustée en fonction des dosages sérique. Le rythme d'administration est d'au moins trois perfusions d'une heure/24 h.

L'imipénem de la famille des carbapénems, longtemps reconnue comme le plus puissant des anti-*Pseudomonas* a progressivement perdu de son efficacité devant la mutation du pyocyanique par sa capacité de production d'imipénemase. Arslan et coll. ont montré que 74% des germes isolés sont associés à la production de «Inductible Richmond Sykes Type 1 Céphalosporinase» limitant la prescription de l'imipénem. Cette mutation est responsable de l'inefficacité de la ceftazidime, qui devient inutilisable après la prescription d'imipénem. Cette perte d'efficacité la classe dans cette série après les quinolones et la ceftazidime dans la situation la plus fréquente de sensibilité de *Pseudomonas*. Dans notre activité la prescription dominante de l'imipénem et sa disparition dans le cas d'émergence de résistance peuvent expliquer, par ce même mécanisme, la baisse importance de sensibilité de la ceftazidime. Quelques publications lui trouvent une supériorité mais sur des souches urinaires isolées, chez des patients non brûlés (imipénem > tobramycine > ceftazidime > ciprofloxacine).

La pipéracilline de la famille des uréidopénicillines et la ticarcilline du groupe carboxypénicilline ont été testées en laboratoire mais ne sont pas disponibles. Nos résultats objectivent une relative stabilité de l'incidence de sensibilité de la pipéracilline, même dans les cas de résistances émergentes, à l'inverse de la ticarcilline qui ne représente plus une option thérapeutique.

## 2. Les fluoroquinolones

La ciprofloxacine, à efficacité égale, nécessite une CMI moindre que les autres quinolones<sup>33,34</sup> et justifie son choix préférentiel, sauf antibiogramme. Elle est dotée d'une excellente diffusion tissulaire, en particulier au niveau des lésions de brûlure. Le sous-dosage expose au risque d'émergence de mutants résistants, reconnaissant deux mécanismes essentiels: la modification de cible (ADN gyrase), qui impose des contrôles de CMI, et un mécanisme non enzymatique (impermeabilité) qui impose des doses élevées. L'efficacité thérapeutique est atteinte à une CMI 2 à 8 fois la CMI théorique pour prévenir ces résistances. La dose journalière est déterminée par ASC/CMI complété par Cmax/CMI dont découle le rythme de prescription. Pour un rapport ASC/CMI supérieur à 123 ou Cmax/CMI > 8 dans l'infection sévère à *Pseudomonas aeruginosa* traitée entre autre par la ciprofloxacine il est décrit un taux de

succès de 90% correspondant à une posologie supérieure à 400 mg deux fois par jour.<sup>35</sup> Aussi pour contribuer à la prévention de *Pseudomonas* mutants la ciprofloxacine ne doit jamais être prescrite en monothérapie, et toujours à des doses  $\geq$  400 mg deux fois par jour qui peuvent être ajustées au besoin par les dosages sériques. Les souches ofloxacino-résistantes rendent sa prescription délicate. Les effets secondaires les plus marqués sont les tendinites et les arthralgies. Leur métabolisme étant hépatique, il n'est pas utile d'adapter la posologie en présence d'insuffisance rénale. Ces molécules occupent une place identique, dominante, dans nos résultats, avec une supériorité de la ciprofloxacine qui se confirme avec l'apparition de résistance.

## 3. Les aminosides

Les aminoglycosides ont un rôle essentiel de synergie en association, avec les CG3 et les carbapénems, dont le but est d'atteindre une vitesse de bactéricidie plus rapide que l'autre antibiotique seul pour prévenir l'émergence de mutants résistants. Ces résistances sont expliquées notamment par le mécanisme de résistance adaptative qui réunit différentes conditions: effet première dose ou première exposition, élévation régulière de la CMI sous l'action de l'administration répétée de l'aminoside, phénomène irréversible de diminution de la perméabilité de la bactérie aux antigènes. L'aboutissement de cette résistance adaptative traduit une baisse de la bactéricidie et de la valeur de l'EPA.

Afin d'éviter cette exposition il est essentiel de tenir compte des caractéristiques des aminoglycosides: dose unique journalière, bactéricidie dose-dépendante (Cmax/CMI et ASC 24 h/CMI sont prédictifs de l'efficacité), effet rapide, présence d'un effet postantibiotique. D'où les objectifs que l'on se fixe en pratique d'un Cmax/CMI = 6 à 10, ce qui correspond à CMI  $\geq$  20 à 40 mg/ml pour la gentamicine et  $\geq$  48 à 80 mg/ml pour l'amiklin. Si les infections nosocomiales dans les brûlures graves ne nécessitent pas de dose de charge de part leur situation considérée comme un terrain à volume de distribution élevé, les posologies utiles peuvent être encore plus importantes. Dans le cas de l'amiklin elles peuvent atteindre 30 mg/kg avec un contrôle pic de Cmax et de l'EPA pouvant nécessiter une adaptation même si les posologies sont élevées. La dose de gentamicine est de 4 mg/kg. La toxicité néphrologique des aminosides pour la gentamicine est supérieure à l'amiklin et à la tobramycine. Pour la toxicité otologique seule la netromycine a des effets moindres.

Selon la littérature ces éléments, sauf écologie locale ou antibiogramme, expliquent le choix de l'amiklin en première intention, en dose journalière unique, à forte dose en perfusion de 30 mn. Les RS de notre étude montrent

l'inefficacité voire le danger de leur prescription en monothérapie et donc il sera retenu la propriété de synergie. Ne disposant pas de tobramycine la tendance de l'écologie bactérienne plaide en faveur de la gentamicine en première intention en attente d'un antibiogramme.

#### 4. Les autres anti-*Pseudomonas*

La fosfomycine possède un avantage considérable dans ces infections nosocomiales, de par son efficacité sur le sérotype *Pseudomonas aeruginosa* sérovar O.12 avec une incidence de sensibilité de 50%. Par ailleurs les autres souches lui résistent rarement. Cette molécule est réputée pour avoir une excellente diffusion tissulaire. Seules des doses importantes permettent d'atteindre des CMI efficaces (sensibilité reconnue pour des CMI < 8 mg/ml ou 32 mg/ml suivant la technique de laboratoire). Les posologies de 12 g/24 h en perfusion lente au rythme de 4 g en 4 h sont nécessaires pour atteindre cet objectif. Mais sa prescription doit se baser sur les données de l'antibiogramme du fait du risque majeur d'émergence de mutants résistants très rapidement. Elle comporte un risque non négligeable d'insuffisance rénale et d'hypokaliémie. Bien que testée par notre laboratoire, elle n'a pas été prescrite dans cette série - d'autre part son importance théorique n'est pas mise en évidence par nos résultats.

Dans notre activité la rifampicine est réservée au programme national de lutte contre la tuberculose.

#### 5. Les associations d'antibiotiques

La gravité des infections nosocomiales à *Pseudomonas*<sup>36-38</sup> impose une association d'antibiotiques impérativement synergique et assurant une bactéricidie la plus efficace pour prévenir la survenue de mutants résistants. Ces objectifs doivent tenir compte des règles de prescription strictes qui sont une exigence dans la lutte contre le *Pseudomonas* où la part des aminosides est essentielle. Les aminosides et les fluoroquinolones renforcent l'action des bêta-lactamines. A partir de cette combinaison découle la plus part des traitements de première intention dans les infections nosocomiales suspectées à *Pseudomonas* en attendant les résultats de l'antibiogramme. Les associations ceftazidime-amiklin et ciprofloxacine-ceftazidime sont les plus fréquentes. On peut citer l'efficacité de la pipéracilline dans une publication récente en association avec tazobactam<sup>39</sup> ou encore la combinaison ciprofloxacine-fosfomycine dans les sepsis graves en attente d'un antibiogramme et des dosages sériques. Il ressort de notre travail que si l'on doit respecter une prescription raisonnée seules deux options thérapeutiques se présentent. En fonction du degré de gravité l'association ceftazidime-gentamicine sera prescrite de première intention ou ciprofloxacine-ceftazidime à doses optimales en attendant un antibiogramme. La hié-

chisation nous est difficile à mettre en pratique en l'absence de molécule de type pipéracilline.

#### 6. Les résistances

Les résistances du *Pseudomonas*<sup>40-42</sup> peuvent apparaître très rapidement par mécanisme soit enzymatique soit non enzymatique. On décrit aussi des mécanismes luminaux ou extraluminaux pour les dispositifs invasifs. En présence d'infection multimicrobienne le risque de résistance polymicrobienne est réel. L'antibiothérapie prolongée, la monothérapie et les posologies insuffisantes entraînent l'émergence de mutants tels que le *Pseudomonas aeruginosa* sérovar O.12 confirmé pour les quinolones et la ceftazidime. Certains Auteurs suggèrent de rechercher systématiquement ce sérotype de façon hebdomadaire au niveau du tube digestif, voire envisager des mesures d'isolement en cas de confirmation. Le risque de mutation est accru pour la ciprofloxacine après une semaine de traitement. En absence d'antibiogramme et de dosage plasmatiques, les victimes de brûlures graves doivent être considérées comme des malades neutropéniques et faire envisager des posologies plus élevées. Ces infections nosocomiales sont responsables d'une mortalité de 20 à 45%.

Quelques publications sur les lésions de brûlures infectées préconisent comme alternative de traitement local le miel, auquel il est attribué une activité antimicrobienne (anti-BGN en particulier le *Pseudomonas*) voire antifongique.<sup>43-47</sup> Des tentatives de traitement bactériophagique sont rapportés.<sup>48</sup>

#### 7. Les impasses

La littérature<sup>49-51</sup> insiste sur l'appréciation de la cinétique des antibiotiques, paramètre fondamental pour une prescription adaptée.

La colistine par son action détergente de membrane bactérienne, longtemps délaissée pour ses effets secondaires (neuropathie, encéphalopathie, bloc neuromusculaire, néphrotoxicité), semble présenter un regain d'intérêt comme agent anti-*Pseudomonas*. A la dose de 5,5 MU/kg/jour en deux doses si la fonction rénale est conservée, elle fait passer la mortalité des infections nosocomiales à pyocyanique de 36 à 15%.

Mesaros et coll.<sup>49</sup> suggèrent que la recherche devrait se tourner vers des molécules immunomodulatrices. Nous avons été confrontés à trois *Pseudomonas* résistant à tous les antibiotiques testés, soit 2,3% de l'effectif de la série. Cette incidence, trop faible, s'explique très certainement par la jeune activité du centre des brûlés d'Annaba et une période d'évaluation limitée.

### Prévention

Plus exactement les *Pseudomonas aeruginosa* tiennent

une place privilégiée dans la survenue d'infections nosocomiales dans les centres spécialisés pour brûlés nécessitant une approche préventive plus complexe que pour les Gram positifs. Cette stratégie commence par la pratique des recommandations internationales, nombreuses et décrites depuis de longues années: les mesures d'hygiène hospitalière. Le rôle du lavage des mains est l'élément fondamental (simple et peu coûteux) de la lutte contre les transmissions croisées. Cette constatation statistiquement est si puissante qu'elle justifie l'organisation en France d'une journée nationale en mai 2008 sur le thème «le lavage des mains». Le monitoring de l'écologie bactérienne local est essentiel.<sup>52,53</sup> L'environnement dans les centres de brûlés peut constituer le réservoir des BGNnF dans 50% des cas d'infections nosocomiales avec de multiples composantes: personnel soignant, équipement, balnéothérapie et environnement hydrique. Le réservoir des sérotypes sérovar 0.11 et 0.12 est parfois déroutant (lavabo),<sup>54</sup> ce qui implique devant des épisodes épidémiques une collaboration multidisciplinaire pour déterminer le sérotypage de *Pseudomonas* et les dosages plasmatiques et prendre les mesures adaptées afin d'éviter des comportements qualifiés d'attentiste qui exposent à des sepsis irréversibles et épidémiques.

Les techniques et les matériels invasifs ont fait l'objet de beaucoup de recherches mais qui restent non concluantes pour le *Pseudomonas* à l'inverse du staphylocoque doré (cathéters imbibés de solution anti-infectieuses telles que l'hydrogel d'argent ou la chlorhexidine, voire perfusion continue d'antibiotiques). Il en est de même pour la décontamination digestive.<sup>55-59</sup>

Les essais d'antibiothérapie cyclique ne font pas l'unanimité et restent limités.<sup>60</sup>

Les traitements agissant sur l'immunité ne trouvent pas leur indication, qui reste étroitement corrélée à un apport nutritionnel précoce. La vaccination, expérimentalement, ne modifie pas la translocation bactérienne pouvant être induite par la brûlure grave, mais protège l'équilibre immunitaire et intestinal et prévient la diffusion des bacté-

ries transloquées par les ganglions lymphatiques mésentériques vers d'autres sites.<sup>61</sup>

Le respect strict des règles de prescription des quelques antibiotiques anti-*Pseudomonas* qui restent à notre disposition est un corollaire incontournable dans les centres de brûlés.

Les brûlés graves présentent une autre spécificité, représentée par la chirurgie précoce (nécrectomie, recouvrement cutané par greffe de peau), meilleur moyen de lutte contre les hospitalisations récurrentes ou prolongées et l'immunodépression. Le raisonnement poussé à l'extrême fait considérer les antibiotiques comme un support thérapeutique face à ces infections nosocomiales.

## Conclusion

Le *Pseudomonas* expose tous les centres spécialisés dans la prise en charge des grands brûlés aux mêmes risques d'infections nosocomiales. Les différences se situent aux niveaux des approches structurelle et thérapeutique de la lutte contre la bactérie. Les résultats de ce modeste travail ne signifient pas que nos souches de pyocyanique présentent peu de résistance. En effet après seulement 30 mois d'activité, nous relevons des situations thérapeutiques difficiles en présence de résistance avec comme seules options ceftazidime-gentamicine ou ciprofloxacine-ceftazidime. Ce qui implique un changement de comportement dans le respect de la prescription de nos antibiotiques, dans le recouvrement cutané précoce et dans la prévention. Cette prévention doit impérativement passer par un renforcement de l'encadrement et une formation continue de tout le personnel soignant, complété par la recherche d'une méthodologie de sensibilisation et de motivation plus efficace. Le monitoring de l'écologie bactérienne doit s'inscrire dans la régularité et la durée. Ce sont là quelques conditions nécessaires, peu onéreuses, qui nous permettront peut-être de continuer à qualifier ce *Pseudomonas* de «bête noire» et éviter le passage vers le qualificatif de «*Pseudomonas* cauchemar».

**SUMMARY.** *Pseudomonas* is a pathogen that is the cause of serious nosocomial infections in burns centres, and its opportunism and virulence cause it to be the source of considerable preoccupation. The purpose of this paper is to assess the role of *Pseudomonas* in local bacterial ecology and examine its sensitivity to antibiotics. This preliminary retrospective study was conducted between June 2003 and December 2005 at the Ibn-sina University Hospital Burns Centre in Annaba (Algeria). A total number of 633 micro-organisms were considered, of which 128 (20.2%) were *Pseudomonas* (127 *aeruginosa* = 99.2%; 1 *fluorescens* = 0.8%), with the following distribution with regard to their point of origin: wound swabs (87.5%), lung (4.6%), blood (3.1%), catheters (1.6%), urine (1.6%), and urinary probes (1.6%). During the first week the bacterium was second after the staphylococcus and returned to first place after more than a week, when 89% of *Pseudomonas* were isolated. It was first in pneumonia associated with invasive assisted ventilation, third in blood and venous catheter cultures, and came after *Candida* and flora perineum in urinary infection. The 314 positive antibiotic responses corresponded to 128 bacteriological tests, i.e. sensitivity to more than two antibiotics, 68%; to two antibiotics, 24%; and to one antibiotic, 8%. Only four molecules remained active: ciprofloxacin > pefloxacin > piperacillin > ceftazidime. Absolute resistance was found for three *Pseudomonas* (2.4%). *Pseudomonas* is a virulent pathogen agent of nosocomial infection among burns centre patients. The severe prognosis in cases of pyocanic nosocomial infection and the limited number of therapeutic options are the cause of its gravity - hence the importance of respecting strict rules in the prescription of antimicrobial therapy and in preventive measures.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wasserman D.: Systemic consequences of severe burn injuries. *Ann. Chirurgie Plast. Esthét.*, 46: 196-209, 2001.
2. Le Floch R., Richard P., Fourret R., Pannier W., Potel G., Fleury W., Richet K.: Prise en charge multidisciplinaire d'une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant dans le service des brûlés de Nantes. *Ann. Medit. Burns Club*, 8: 73-6, 1995.
3. Bertrand X., Blasco G., Belle E., Boillot A., Capellier G., Talon D.: Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. *Ann. Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 22: 505-9, 2003.
4. Dayoub A., Zeidan F., Radidy S.: Infection in burns: Experience of a teaching hospital in Syria. *Ann. Medit. Burns Club*, 8: 17-20, 1995.
5. Zorgani A., Zaidi M., Franka R., Shahen A.: The pattern and outcome of septicemia in a burns intensive care unit. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 15: 179-83, 2002.
6. Kienlen J.: Infections à pyocyaniques en réanimation. Conférences d'actualisation, 551-67, Elsevier, Paris, SFAR, 1998.
7. Tande D.: Le monde du pyocyanique. Laboratoire de microbiologie, CHU Brest, C. Clin., 2004.
8. Carpentier J.P., Morillon M., Petrognani R., Cavallo J.D.: Infections à bacille pyocyanique. *Maladies infectieuses (traité)*. ISSN: 1166-8598, fascicule: 8-025-B-50, mise-à-jour N° 148, avril 2003.
9. Timsit J.F.: Infections liées aux cathéters: aspects microbiologiques. *Ann. Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24: 282-4, 2005.
10. Kehinde A.O., Ademola S.A., Okesola A.O., Oluwatosin O.M., Bakare R.A.: Pattern of bacterial pathogens in burn wound infections in Ibadan, Nigeria. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 17: 12-15, 2004.
11. Galinski M., Gauzit R.: Infections urinaires en réanimation. Conférences d'actualisation, 665-78, Elsevier, SFAR, 1998.
12. MacManus A.T., Mason A.D., jr, MacManus W.F., Pruitt B.A., jr: Twenty-five years' review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in a burn center. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 2: 219-21, 1985.
13. Chaibdraa A., Bentakouk M.C.: Etude bactériologique dans un service de brûlés. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 21: 7-12, 2008.
14. Ahmad M., Shahid Hussain S., Ibrahim Khan M., Malik S.A.: Pattern of bacterial invasion in burn patients at the Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 19: 18-21, 2006.
15. Haberal M., Bayraktar U., Öztürk S., Oner I., Bilgin N.: Is sepsis still a problem in Burns? *Ann. Medit. Burns Club*, 3: 35-6, 1990.
16. Ezzoubi M., Ettalbi S., Elmounjid S., Mradmi W., Bahechar N., Boukind E.: L'infection dans un centre de brûlés. *Ann. Burns Fire Disasters*, 20: 81-3, 2004.
17. Perro G., Bourdarias B., Cutillas M., Castède J-C., Sanchez R.: Etude de l'écologie bactérienne sur six ans dans un service de brûlés: relation avec les infections nosocomiales et les thérapeutiques anti-infectieuses. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 9: 46-52, 1996.
18. Cremer R., Ainaud P., Le Bever H., Fabre M., Carsin H.: Infections nosocomiales dans un service de brûlés: résultats d'une enquête prospective d'un an. *Ann. Fr. Anesth. Rea.*, 15: 599-607, 1996.
19. Boukind E.R., Chlihi A., Alibou F., Chafiqi N., Terrab S., Bouchta A., Bahechar N., Zerouali N.O.: Prévalence de l'infection dans le service des brûlés du CHU Ibn Rochd. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 9: 79-82, 1996.
20. Sanyal S.C., Mokaddas E.M., Gang R.X., Bang R.L.: Microbiology of septicemia in burn patients. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 11: 19-22, 1998.
21. Berthelot P., Grattard F., Malloval F.O., Ros A., Luch F., Pozzetto B.: Epidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pathologie Biologique*, 53: 341-8, 2005.
22. Donati S.Y., Demory D., Papazian L.: Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. Conférences d'actualisation, 693-704, SFAR, 2003.
23. Mariscal-Sistiaga F., Lenguas-Portero F., Galvan-Guijo B., Ahon-Elizaide J.M., Gomez-Tello V., Herruz-Cabrera R., Garcia Torres V.: Aztreonam in the treatment of pneumonia in major burn patients: A preliminary study. *Ann. Medit. Burns Club*, 6: 94-7, 1993.
24. Jung B., Sebbane M., Chanques G., Courouble P., Cisse M., Perigault P-F. et al.: Pneumonies acquises sous ventilation mécanique: suivez les recommandations! *Ann. Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 26: 844-9, 2007.
25. Arslan E., Dalay C., Yavuz M., Göcencler L., Acartürk S.: Gram-negative bacterial surveillance in burn patients. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 12: 84-7, 1999.
26. Kamel A.H., El Megeed E.A.: The role of aztreonam in the control of gram-negative burn wound infection. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 10: 28-32, 1997.
27. Bollero D., Cortellini M., Stella M., Carnino R., Magliacani G., Iorio M.: Pan-antibiotic resistance and nosocomial infection in burn patients: Therapeutic choices and medico-legal problems in Italy. *Ann. Burns and Fire Disasters*, 16: 182-7, 2003.
28. Magliacani G., Stella M., Calcagni M.: Antimicrobial therapy problems in burn sepsis. *Ann. Medit. Burns Club*, 7: 84-7, 1994.
29. Calvario A., Di Lonardo A., Larocca A.M.V., Parisi D., Montagna M.T., Ressa M., Silvestri A., Maggio G.: Microbiological monitoring of severely burned patients admitted to the burns centre in Bari (Italy) in the period 1989-92. *Ann. Medit. Burns Club*, 7: 73-9, 1994.
30. De Lastours V., Fantin B.: Pharmacocinétique et pharmacodynamie des principales classes d'antibiotiques utilisées en réanimation. 36ème Congrès SRLF, Elsevier, Masson, 2008.
31. Hamze M., Dabboussi F., Izard D.: Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques: étude sur quatre ans (1998-2001) au nord du Liban. *Médecine et maladies infectieuses*, 34: 321-4, 2004.
32. Aubron C., Rapp C., Parienti J.J., Patey O.: Actualité de l'antibiothérapie inhalée dans les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*. *Med. Mal. Infect.*, 32: 460-7, 2002.
33. Esteban Varela J., Cohn S.M., Brown M., Gillon Ward C., Namiias N., Spalding P.B.: Pharmacokinetics and burn eschar penetration of intravenous ciprofloxacin in patients with major thermal injuries. *J. Antimicrob. Chemother.*, 45: 337-42, 2000.
34. Niedeman M.S.: Reexamining quinolone use in the intensive care unit: Use them right or lose the fight against resistant bacteria. *Critical Care Medicine*, 33: 443-4, 2005.
35. Zelenitsky S.A., Harding G.K., Sun S., Ubhi K., Ariano R.E.: Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: An antibiotic pharmacodynamic analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 52: 668-74, 2003.
36. Ezzoubi M., Benbrahim A., Elmoundjid S., Fassi Fihri J., Bahe-



- char N., Boukind E.H.: Conduite pratique de l'antibiothérapie chez les brûlés. Ann. Burns and Fire Disasters, 17: 25-33, 2004.
37. Conférence d'experts: Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. SFAR, SPILF, SRLF, Sept. 2004.
  38. Beaucaire G.: Antibiothérapie probabiliste en réanimation. Service de gestion du risque infectieux, Université Lille II, DES Anesthésie Réanimation Chirurgicale, 2003.
  39. Aryun K., Sutherland C.A., Kuti J.L., Nicolau D.P.: Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: Prolonged or continuous infusion. Pharmacotherapy, 27: 1490-7, 2007.
  40. Mialtovic D., Braveny I.: Development of resistance during antibiotic therapy. Ent. J. Clin. Microbiol., 6: 234, 1987.
  41. Perro G., Bourdarias B., Cutillas M., Castède J.C., Sanchez R.: Etude d'écologie bactérienne sur six ans dans un service de brûlés: relation avec les infections nosocomiales et les thérapeutiques anti-infectieuses. Ann. Burns and Fire Disasters, 9: 46-52, 1996.
  42. Lengua F., Herruzo R., Pintado R., Denia R., Mariscal F., Silva M.J.: Evaluation of empirical antibiotic treatment in sepsis in the burn patient with ceftazidime-aminoglycoside association. Ann. Medit. Burns Club, 4: 243-7, 1991.
  43. Abd-El Aal A.M., El-Hadidy M.R., El-Mashad N.B., El-Sebaie A.H.: Bee honey in comparison to antibiotics on organisms isolated from infected burns. Ann. Burns and Fire Disasters, 20: 83-8, 2007.
  44. Adeleke O.E., Olaitan J.O., Okpekpe E.I.: Comparative antibacterial activity of honey and gentamicin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Ann. Burns and Fire Disasters, 19: 201-4, 2006.
  45. Subrahmanyam M., Shahapure A.G., Nagame N.S. et al.: Free radical control - The mechanism of the action of honey in burns. Ann. Burns and Fire Disasters, 16: 135-7, 2003.
  46. Adeleke O.E., Olaitan P.B.: The anti-Pseudomonas property of honey and gentamicin. Ann. Burns and Fire Disasters, 19: 140-3, 2006.
  47. Subrahmanyam M., Hemmady A.R., Pawar S.G.: The sensitivity to honey of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. Ann. Burns and Fire Disasters, 16: 84-6, 2003.
  48. Abul-Hassan H.S., El-Tahan A., Massoud B., Gomaa R.: Bacteriophage therapy of *Pseudomonas* burn wound sepsis. Ann. Medit. Burns Club, 3: 262-4, 1990.
  49. Mesaros N., Nordmann P., Plesiat P., Roussel-Delvallez M., Van Eldere J., Glupczynski Y. et coll.: *Pseudomonas aeruginosa*: résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire. Louvain Médical, 126: 305-16, 2007.
  50. Michalopoulos A.S., Tsiodaros S., Rellos K., Mentzelopoulos S., Fagalas M.E.: Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: The renaissance of an old antibiotic. Clin. Microbiol. Infect., 11: 115-21, 2005.
  51. Kallel H., Hergali L., Bahloul M., Hakim A., Dammak H., Chelly H. et al.: Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A matched case-control study. Intensive Care Medicine, 33: 1162-7, 2007.
  52. Pezzino T., Cucchiara B., Vitale R., Benigno A., Cucchiara P., D'Arpa N., Pirillo E.: Analysis of bacteriological monitoring in patients at the Palermo burns centre: A five-year experience. Ann. Medit. Burns Club, 2: 72-8, 1989.
  53. Coördination Nationale Française REA-RAISIN. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte: Rapport National 2005, Institut de Veille Sanitaire, Octobre 2006.
  54. Kalai S., Achour W., Abdeladhim A., Bejaoui M., Ben Hassen A.: *Pseudomonas aeruginosa* isolés de patients immunodéprimés: résistance aux antibiotiques, sérotypage et typage moléculaire. Médecine et Maladies Infectieuses, 35: 530-5, 2005.
  55. Maki D.G., Tambyah P.A.: Engineering out the risk of infection with urinary catheters. Emerg. Infect. Dis., 7: 342-7, 2001.
  56. Lepape A.: Y a-t-il des spécificités dans la prise en charge des infections liées aux cathéters suivant la microbiologie? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 24: 298-301, 2005.
  57. Herruzo-Cabrera R., Garcia-Torres V., Garcia-Caballero J., Fernandez-Arjona M., Mariscal-Sistiaga F., Rey-Calero J.: Intensive decolonization effect on the microbiological flora of burn patients admitted to a burn intensive care unit. Ann. Burns and Fire Disasters, 10: 146-51, 1997.
  58. Ramos G., Bolgiani A., Patiño O., Prezzavento G., Guastavino P., Durlach R., Fernandez Caniggia L., Benaim F.: Antiseptic-impregnated central venous catheters: Their evaluation in burn patients. Ann. Burns and Fire Disasters, 19: 63-7, 2006.
  59. Maki D.G., Stolz S.M., Wheeler S., Mermel L.A.: Prevention of central venous catheter-related blood-stream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. Ann. Intern. Med., 127: 257-66, 1997.
  60. Martinez J.A.: Advantages and drawbacks of antibiotic cycling in the critical care setting. Antibiotics, 8: 25-33, 2007.
  61. Herek O., Öztürk H., Ozyurt M., Albay A., Çetinkurflun S.: Effects of treatment with immunoglobulin on bacterial translocation in burn wound infection. Ann. Burns and Fire Disasters, 13: 13-17, 2000.

This paper was received on 1 May 2008.

Address correspondence to: Dr A. Chaibdraa, Centre de Réanimation et de Traitement des Brûlés, Hôpital Ibn-Sina. CHU Annaba, 23000 Algérie. E-mail: solodra@yahoo.fr