CORRÉLATION ENTRE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET LES TAUX D'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ *P. ÆRUGINOSA* DANS UN SERVICE DE RÉANIMATION DES BRÛLÉS TUNISIEN : ÉTUDE SUR 6 ANS (2014-2019)

ASSOCIATION BETWEEN ANTIBIOTIC USE AND CHANGES IN SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF PSEUDOMONAS ÆRUGINOSA *IN AN INTENSIVE CARE BURN DEPARTMENT IN TUNISIA: A 6-YEAR STUDY (2014-2019)*

Thabet L.,[1]✉ Frigui S.,[1] Mellouli A.,[1] Gargouri M.,[2] Maamar B.,[1] Harzallal I.,[2] Boukadida J.,[3] Messadi A.A.[4]

[1]Laboratoire de Biologie Médicale et Banque du Sang, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous, Tunisie
[2]Service de Pharmacie, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous, Tunisie
[3]Service de Microbiologie, Hôpital Farhat Hachad, Sousse, Tunisie
[4]Service de Réanimation des Brûlés, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous, Tunisie

RÉSUMÉ. Les antibiotiques sont l'une des plus grandes avancées de la médecine moderne. L'antibiorésistance constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, aggravant le pronostic des patients immunodéprimés parmi lesquels les brûlés. Notre objectif était d'étudier la consommation des antibiotiques définis comme d'importance critique par l'OMS et la corrélation entre l'antibiorésistance chez *Pseudomonas æruginosa* et la consommation de ces antibiotiques. Notre étude rétrospective (1er janvier 2014- 31 décembre 2019) a eu lieu dans le Laboratoire de Biologie Médicale et Banque du Sang en collaboration avec le service de réanimation des brûlés, au Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés en Tunisie. Pendant la période d'étude, 1 384 souches non répétitives de *Pseudomonas æruginosa,* responsables de colonisation ou d'infection ont été colligées. *Pseudomonas æruginosa* était la principale espèce bactérienne isolée dans le service, avec un taux moyen de 15,9% de l'écologie du service. Les taux de résistance aux antibiotiques testés étaient élevés : 77,1% à la pipéracilline- tazobactam (TZP), 56% à la ceftazidime (CAZ), 74,9% à l'imipénème (IPM), 78,8% à l'amikacine (AMK), 54,7% à la ciprofloxacine (CIP) et 32,8% à la fosfomycine (FOF). Parmi nos souches, 81,8% étaient multi résistantes. L'analyse de la corrélation entre le niveau de consommation des antibiotiques étudiés et les taux d'antibiorésistance chez les souches de *Pseudomonas æruginosa* montrait que l'augmentation de la consommation de TZP augmentait la résistance non seulement à TZP mais aussi à IPM et AMK ainsi que la multirésistance. De même, l'augmentation de la consommation de la FOF corrèle avec les résistances à la TZP et à IPM.

Mots-clés : *Pseudomonas æruginosa,* brûlés, consommation d'antibiotiques, antibiorésistance

SUMMARY. *Antibiotics are one of the greatest advances in modern medicine. Antibiotic resistance is one of the most serious threats to global health, aggravating the prognosis of immunocompromised patients, especially burn patients. Our objective was to study the consumption of antibiotics of critical importance according to the WHO and the correlation between antibiotic resistance in* Pseudomonas æruginosa *and the consumption of these antibiotics. Our study took place in the Medical Laboratory in collaboration with the Trauma and Burn Center's Burn Unit in Tunisia. In our retrospective study, 1384 non-repetitive strains of* Pseudomonas æruginosa *responsible for colonization or infection were included, between January 2012 and December 2019.* Pseudomonas æruginosa *was the most isolated bacterial strain in the service, with an average rate of 15.9% of the service's bacterial ecology. The antibiotic resistance rates tested were high: 77.1% to piperacillin-tazobactam, 56% to ceftazidime, 74.9% to imipenem, 78.8% to amikacin, 54.7% to ciprofloxacin and 32.8% to fosfomycin. Among our strains, 81.8% were multi drug-resistant strains. The analysis of the correlation between the level of consumption of antibiotics and the antibiotic resistance levels in* Pseudomonas æruginosa *showed that the increased consumption of piperacillin-tazobactam increased resistance not only to piperacillin-tazobactam but also to imipenem and amikacin as well as multi drug resistance. Similarly, the increase in the consumption of fosfomycin correlates with resistance to piperacillin-tazobactam and imipenem.*

Keywords: Pseudomonas æruginosa*, burns, consumption of antibiotics, antibiotic resistance*

✉ Auteure correspondante : Lamia Thabet, Laboratoire de Biologie Médicale et Banque du Sang, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés de Ben Arous, Tunisie. Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis el Manar. Tél.: +216 98612106 ; email : thabetlamia@gmail.com
Manuscrit : soumis le 26/11/2020, accepté le 4/12/2020

Introduction

Les antibiotiques sont l'une des plus grandes avancées de la médecine moderne. Ils ont entraîné la plus forte réduction de morbi- mortalité humaine.[1] Cependant, ils font face à une menace de plus en plus grandissante : l'émergence et la diffusion rapide de l'antibiorésistance bactérienne.[1] Depuis 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) met régulièrement à jour une liste rassemblant les antimicrobiens les plus prescrits, regroupés en 3 catégories basées sur leur importance en médecine humaine. Cette liste est destinée à aider à la gestion de la résistance bactérienne, en veillant à ce que l'ensemble des antimicrobiens, surtout ceux d'importance critique, soient utilisés raisonnablement.[2] Le mésusage des antibiotiques (doses sous- optimales, molécule inadaptée, spectre insuffisant ou trop large, durée incorrecte, absence d'indication), en particulier dans les unités de soins intensifs, exerce une importante pression de sélection de mutants résistants.[3,4] Plusieurs études ont montré un lien fort entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence des résistances bactériennes.[4,5] Les services de réanimation sont parmi les services les plus consommateurs d'antibiotiques parmi les structures de soins. Dans le service de réanimation des brûlés du Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés (CTGB) de Ben Arous en Tunisie, *Pseudomonas æruginosa* était le germe dominant de l'écologie bactérienne. Plusieurs travaux se sont intéressés à l'étude de la corrélation de l'antibiorésistance avec la consommation d'antibiotiques chez *P. æruginosa* dans le service de réanimation des brûlés du CTGB. Ce travail entre dans le cadre de la surveillance continue établie par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). Nous avons ainsi mené une étude rétrospective dans le service de réanimation des brûlés du CTGB sur une période de 6 ans (janvier 2014 - décembre 2019). Nos objectifs étaient d'étudier la consommation des antibiotiques d'importance critique selon l'OMS et la corrélation entre l'antibiorésistance chez *P. æruginosa* et la consommation de ces antibiotiques.

Matériel et méthodes

Notre étude a eu lieu dans le Laboratoire de Biologie Médicale et Banque du Sang, en collaboration avec le service de réanimation des brûlés du CTGB, centre national de référence tunisien. Le service de réanimation des brûlés est un service à vocation nationale, qui accueille en moyenne 347 patients par an, provenant de toute la Tunisie, avec un nombre moyen de 6 313 journées d'hospitalisation par an. Il comporte 3 secteurs : unité de réanimation disposant de 8 lits, unité de post-réanimation avec 12 lits et bloc opératoire. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive monocentrique sur une période de 6 ans, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2019. Elle comportait 2 volets : étude bactériologique et étude de la consommation des antibiotiques.

Définitions

Bactérie multirésistante (BMR) : Une souche de *P. æruginosa* était considérée multirésistante si elle était résistante à au moins une molécule dans au moins trois familles d'antibiotiques.[6]

Anti-*Pseudomonas* majeurs : Pipéracilline-tazobactam (TZP), ceftazidime (CAZ), imipénème (IPM), amikacine (AMK) et ciprofloxacine (CIP).[7,8]

Dose définie journalière (DDJ) : Unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif.[9]

Étude bactériologique

Nous avons inclus toutes les souches non répétitives de *P. æruginosa*, qu'elles soient des souches de colonisation ou d'infection. Les souches isolées à partir des prélèvements d'hygiène n'ont pas été incluses. Les souches de *P. æruginosa* dont l'antibiogramme n'a pas été réalisé, faute de moyens techniques (manque de disques d'antibiotiques), ont été exclues de notre étude. L'analyse des différents prélèvements bactériologiques parvenus au laboratoire de biologie médicale du CTGB était réalisée selon les recommandations du Référentiel en Microbiologie médicale.[10] L'identification bactérienne a été faite selon les méthodes conventionnelles, en se basant sur des caractères morphologiques (Bacille à

Gram Négatif- BGN- mobile grâce à une ciliature polaire), culturaux (pigmentation verte sur gélose ordinaire, odeur fruitée de raisin), biochimiques (présence de cytochrome oxydase). Une identification biochimique par Api 20NE® (Laboratoires bioMérieux, 5 rue des Aqueducs- B.P 10- 69290 Craponne-France) a été réalisée chaque fois que la souche n'était pas pigmentée. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées a été réalisée selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), actualisées tous les 6 mois.[11] L'antibiogramme a été réalisé par la technique de diffusion en milieu gélosé de Mueller- Hinton. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la colimycine (CST) a été déterminée par la méthode E-test® (bioMérieux) pour les souches isolées avant mai 2017 et par microdilution en milieu liquide Umic® (Laboratoires Biocentric, immeuble Horus- 276 chemin de Roumpinas- 83150 Bandol- France) pour les souches isolées après mai 2017. Dans cette étude, les souches de sensibilité intermédiaire ont été considérées comme résistantes.

Étude de la consommation des antibiotiques

Nous avons inclus les antibiotiques considérés d'importance critique par l'OMS et ayant été prescrits dans le service pendant la période d'étude, sans tenir compte du motif de leur prescription (infection à *P. æruginosa* ou autre).[2,12] Les antifongiques et les antiseptiques n'ont pas été inclus. Les antibiotiques dont la prescription a été interrompue pendant la période d'étude (faute d'approvisionnement) ont été exclus. Comme recommandé par l'OMS, l'unité choisie pour la mesure de la consommation d'antibiotiques est le nombre de journées de traitement antibiotique (JTAB) rapportés ensuite à 1 000 journées d'hospitalisations (JH) selon l'équation suivante :

$$\text{J ATB/1 000 JH} = \frac{\text{Quantité consommée en grammes}}{\text{DDJ x nombre de JH}} \times 1\,000$$

Les DDJ utilisées dans cette étude étaient celles proposées par l'OMS en 2019.

Étude statistique

Les résultats ont été saisis et analysés par le logiciel SPSS version 25.0. Les fréquences absolues et les fréquences relatives (pourcentages) ont été déterminées pour l'étude des variables qualitatives. Les moyennes et les valeurs extrêmes ont été calculées pour les variables quantitatives. L'évolution annuelle du taux d'isolement de *P. æruginosa*, des taux d'antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques a été étudiée par le test de Spearman (r_S). La corrélation entre les taux d'antibiorésistance et la consommation d'antibiotiques a été étudiée par le test de corrélation de Pearson (R). Le seuil de signification (p) a été fixé à 0,05 pour tous les tests statistiques.

Recherche bibliographique

La bibliographie de notre travail a été établie par la consultation de l'archive des mémoires de la Faculté de Médecine de Tunis et des principaux moteurs de recherche scientifiques présents sur internet, représentés essentiellement par PubMed ; les mots-clés utilisés étaient : *Pseudomonas æruginosa*, antibiorésistance, consommation d'antibiotiques, unité de réanimation.

Résultats

Étude bactériologique

Pendant la période d'étude, 1384 souches non répétitives de *P. æruginosa* ont été colligées, représentant la principale espèce bactérienne isolée dans le service, avec un taux moyen de 15,9% de l'écologie bactérienne du service. L'évolution annuelle du taux d'isolement de *P. æruginosa* dans notre service a été marquée par un pic en 2016. Ce taux a augmenté significativement de 14% en 2014 à 20,1% en 2016 (rs=1 ; *p<0,01*) puis a diminué de façon significative pour atteindre 10,4% en 2019 (rs= -1 ; *p<0,01*) (*Fig. 1*). Les souches isolées comprenaient 684 souches de colonisation (49,4%) et 700 souches d'infection (50,6%). Les densités d'incidence (DI) de la colonisation et d'infection à *P. æruginosa* étaient de 17,9 et 18,3‰ JH, respectivement. L'évolution annuelle des DI de la colonisation et de l'infection avaient une tendance, non significative, à la hausse pendant la période d'étude (rs=0,5 ; *p=0,3*) (*Fig. 2*). L'étude

statistique a montré une corrélation positive et significative entre colonisation et infection à *P. ærugi-nosa* (R=0,93 ; *p=0,008*).

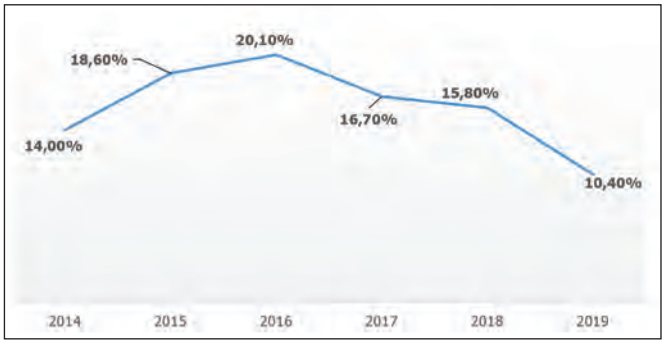

Fig. 1 -_Évolution annuelle du taux d'isolement des souches de *P. æruginosa* dans le service de réanimation des brûlés au Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés (2014-2019)

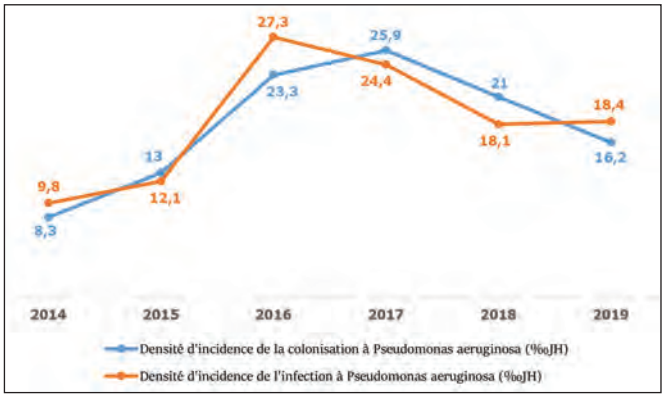

Fig. 2 - Évolution annuelle des densités d'incidence de la colonisation et de l'infection à *P. æruginosa* dans le service de réanimation des brûlés au Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés (2014-2019)

Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Les taux de résistance aux β lactamines étaient de 77,1% à TZP, de 56% à CAZ et de 74,9% à IPM. Les taux de résistance à AMK, CIP et à FOF étaient de 78,8%, 54,7% et 32,8%, respectivement. Parmi nos souches, 81,8% étaient des BMR, toutes sensibles à CST. L'évolution des taux de résistance aux anti- Pseudomonas (TZP, CAZ, IPM, AMK, CIP, FOF), ainsi que celle du taux des BMR, étaient marquées par un pic en 2016 (*Fig. 3*). Toutes ces variables ont augmenté significativement (rs=1 ; *p<0,01*) de 2014 à 2016 pour tendre à diminuer (non significativement) entre 2016 et 2019. Cette diminution était cependant significative pour IPM (rs= -0,9 ; *p<0,01*). Le taux de résistance à CIP oscillait entre 43% et 73% entre 2014 et 2019, sans tendance évolutive significative (rs= -0,6 ; *p=0,2*). Le taux de résistance à FOF a diminué d'une façon significative pendant la même période (rs= -0,9 ; *p=0,005*).

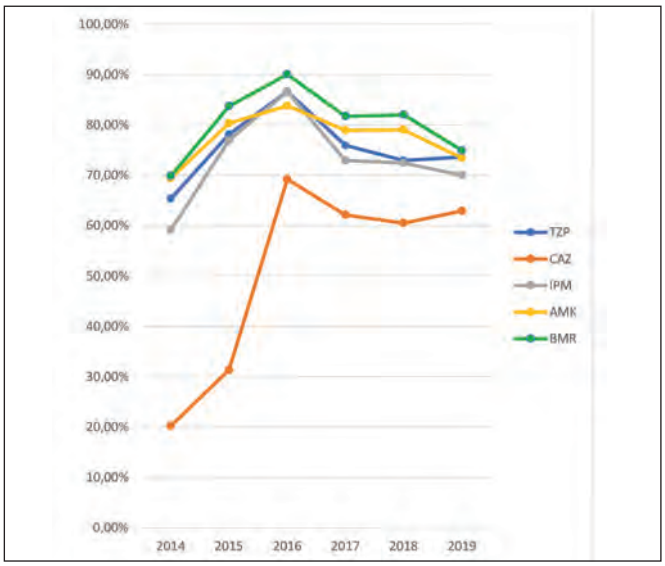

Fig. 3 - Évolution annuelle du taux de BMR et des taux de résistance à TZP, CAZ, IPM et AMK chez *P. æruginosa*

Étude de la consommation des antibiotiques

La consommation d'IPM était en baisse significative pendant la période d'étude (rs= -0,9 ; p=0,01) passant de 441,8 en 2014 à 124,5 J ATB/1 000 JH en 2019. La consommation de certains antibiotiques étudiés était marquée par un pic de consommation en 2016 (*Fig. 4*). Pour CIP, la consommation est passée de 75,6 en 2014 à 132,6 en 2016 (rs=0,5 ; *p=0,7*) puis elle a chuté de façon significative pour atteindre 37,1 en 2019 (rs= -1 ; *p<0,01*). *Pour CST*, la consommation a augmenté significativement de 155,1 en 2014

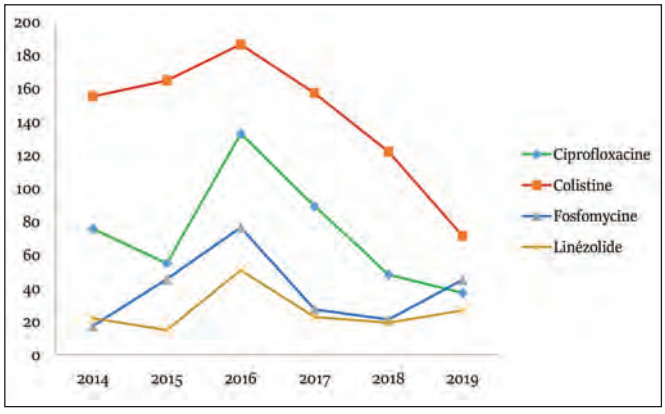

Fig. 4 - Évolution annuelle de la consommation de la ciprofloxacine, la colistine, la fosfomycine et le linézolide dans le service de réanimation des brûlés (2014-2019)

à 186,3 en 2016 (rs=1 ; *p<0,01*) puis elle a chuté de façon significative pour atteindre 71,3 en 2019 (rs= -1 ; *p<0,01*). Pour FOF, la consommation a augmenté significativement de 17,2 en 2014 à 76,4 en 2016 (rs=1 ; *p<0,01*), la baisse ensuite (à 44,9) n'étant pas significative (rs= -0,4 ; *p=0,6*). La consommation des autres antibiotiques étudiés n'avait aucune évolution statistiquement significative pendant la période d'étude (*p>0,05*).

Étude de la corrélation entre la consommation des antibiotiques et l'antibiorésistance chez Pseudomonas æruginosa (Tableau I).

Tableau I - Analyse de la corrélation entre la consommation d'antibiotiques et les taux d'antibiorésistance chez les souches

	TZP	CAZ	IPM	AMK	CIP	CST	FOF	RIF
TZP	0,86 P = 0,03	0,03 NS	-0,13 NS	0,19 NS	0,60 NS	0,43 NS	0,89 P = 0,02	0,11 NS
CAZ	0,54 NS	-0,50 NS	-0,61 NS	-0,28 NS	0,25 NS	-0,22 NS	0,45 NS	-0,70 NS
IPM	0,88 P = 0,02	0,08 NS	-0,18 NS	0,07 NS	0,53 NS	0,40 NS	0,84 P = 0,04	0,07 NS
AMK	0,96 P = 0,002	0,30 NS	-0,17 NS	-0,01 NS	0,48 NS	0,49 NS	0,64 NS	0,09 NS
CIP	-0,44 NS	0,53 NS	0,51 NS	-0,02 NS	-0,30 NS	0,20 NS	-0,68 NS	0,37 NS
FOF	0,25 NS	0,73 NS	0,65 NS	0,35 NS	0,32 NS	0,77 NS	0,18 NS	0,97 P = 0,001
BMR	0,94 P = 0,005	0,24 NS	-0,12 NS	0,05 NS	0,54 NS	0,51 NS	0,69 NS	0,09 NS

AMK: Amikacine; **BMR:** Bactéries multirésistantes; **CAZ:** Ceftazidime; **CIP:** Ciprofloxacine; **CST:** Colistine; **FOF:** Fosfomycine; **IPM:** Imipénème; **RIF:** Rifampicine; **TZP :** pipéracilline-tazobactam.

L'analyse de la corrélation entre le niveau de consommation des antibiotiques étudiés et les taux d'antibiorésistance chez les souches de *P. æruginosa* isolées pendant la période d'étude a montré que l'augmentation de la consommation de TZP augmente la résistance non seulement à TZP mais aussi à IPM et à AMK ainsi que la multi résistance. De même, l'augmentation de la consommation de FOF corrèle avec les résistances à TZP et IPM.

Discussion

P. æruginosa est une bactérie opportuniste, essentiellement responsable d'infections nosocomiales. Le brûlé grave, patient immunodéprimé nécessitant souvent des procédures invasives et ayant une flore déséquilibrée par les prises répétées d'antibiotiques, est particulièrement à risque d'être colonisé et/ou infecté par cette bactérie.[13,14] La zone brûlée, peu vascularisée, chaude et humide, constitue un milieu propice au développement du bacille pyocyanique.[15] Par conséquent, *P. æruginosa* est parmi les premiers germes incriminés dans les infections chez les brûlés dans le monde entier.[16-18] Les infections à *P. æruginosa* sont responsables d'une mortalité très élevée chez le grand brûlé.[19] Dans le service de réanimation des brûlés du CTGB, *P. æruginosa* est le germe dominant de l'écologie bactérienne.[20] La gravité des infections à *P. æruginosa* est le résultat d'une virulence accrue sur un terrain fragilisé et d'un niveau élevé d'antibiorésistance, aussi bien naturelle qu'acquise.[19,21-23]

P. æruginosa est caractérisé par la plasticité de son génome, lui permettant une acquisition facile et rapide de mécanismes de résistances très divers.[23,24] Ceci complique la prise en charge des brûlés graves et place souvent le clinicien devant une impasse thérapeutique. Plusieurs études suggèrent qu'il existe un lien fort entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence d'antibiorésistance.[5] Notre travail avait l'avantage d'étudier l'antibiorésistance chez l'un des germes les plus virulents et les plus incriminés dans les infections nosocomiales en milieu de réanimation, ainsi que sa corrélation avec la consommation des antibiotiques classés d'importance critique par l'OMS. Elle s'est tenue sur longue période, permettant une analyse de la corrélation de la résistance et de la consommation. Cependant, notre travail avait quelques limites telles que l'absence d'analyse des données démographiques et des caractéristiques cliniques des patients, ce qui pourrait influencer la résistance bactérienne. Notre étude n'était que descriptive, n'ayant pas évalué l'impact d'une éventuelle intervention comme l'arrêt de l'utilisation de certains antibiotiques sur l'émergence d'antibiorésistance.

Des consommations élevées d'antibiotiques sont également observés dans d'autres unités de soins intensifs, à cause du terrain fragilisé des patients, de la maladie causale et de la fréquence des manœuvres invasives.[25-28] L'évolution annuelle du taux d'isolement de *P. æruginos*a été marquée par un pic en 2016 (20,1%). Ce taux a nettement augmenté entre 2014 et 2016 puis a progressivement diminué pour atteindre 10,4% en 2019 et occuper ainsi la troisième place après *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus (Fig. 5)*. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a montré des taux très élevés de résistance aux anti- Pseudomonas majeurs : 77,1% à TZP,

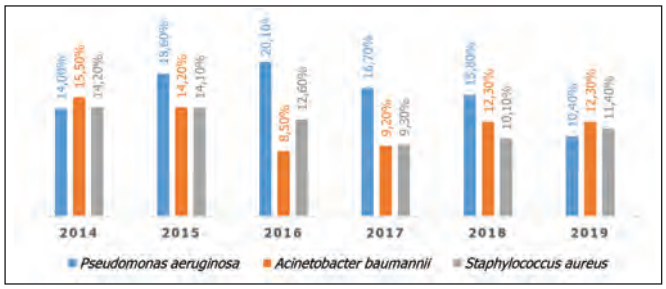

Fig. 5 - Évolution annuelle des taux d'isolement de *Pseudomonas æruginosa, Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus* dans le service de réanimation des brûlés (2014-2019)

56% à CAZ, 74,9% à IPM, 78,8% à AMK, 54,7% à CIP. Une autre étude, réalisée dans notre service de 2008 à 2011 avait montré des taux de résistances plus faibles : 34% à CAZ, 37,1% à IPM, 29,6% à AMK et 27,1% à la CIP, mais aucune explication n'a été trouvée.[29] Par ailleurs, des études plus récentes réalisées chez les brûlés dans différents pays ont montré des résultats aussi élevés que les nôtres.[18,30,31] Le taux de BMR dans notre série était de 81,8%. Ce taux élevé, retrouvé également dans d'autres études, pose un vrai problème de santé publique à l'échelle mondiale.[18,30,32] En effet, le sepsis dû à des souches de BMR, avec en chef de file *P. æruginosa*, est la principale cause de décès chez le grand brûlé.[19,33,34] Parmi les facteurs de risque d'acquisition d'une souche BMR de *P. æruginosa*, on retrouve: la consommation antérieure de carbapénèmes et de fluoroquinolones, la présence de cathéter veineux central, l'étendue de la surface cutanée brûlée, l'alimentation parentérale et l'immunodépression.[25,35-39]

Toutes nos souches BMR étaient sensibles à CST, qui reste parfois, malgré ses effets indésirables, l'option thérapeutique ultime devant des souches multi et hautement résistantes de *P. aeruginosa*.[15,23,30] De 2014 à 2016, les taux de résistance à TZP, CAZ, IPM et AMK ont augmenté de façon significative. Cette tendance à la hausse des taux de résistance aux anti- *Pseudomonas* majeurs les plus prescrits a été rapportée par d'autres auteurs.[18,22,31] Dans notre étude, ces taux ont diminué entre 2016 et 2019. Cette diminution n'était statistiquement significative que pour la résistance à IPM.

Conclusion

Une corrélation positive et statistiquement significative entre la consommation de certains antibiotiques et le niveau élevé des taux d'antibiorésistance chez *P. æruginosa* dans notre étude pourrait expliquer la rapidité de la propagation des BMR au sein du service de réanimation des brûlés. Cependant, la diminution de la consommation de plusieurs antibiotiques classés d'importance critique selon l'OMS à partir de 2016, reflète la prise de conscience de l'usage rationnel et l'intérêt de la limitation de leur prescription. Cette situation impose une stratégie de prescription encore plus rationnelle des antibiotiques les plus pourvoyeurs d'émergence d'antibiorésistance tels que TZP, carbapénèmes et fluoroquinolones.

BIBLIOGRAPHIE

1 Wise R: Antimicrobial resistance: priorities for action. J Antimicrob Chemother, 49: 585-6, 2002.

2 Liste CIA OMS, 5ème revision: Téléchargeable depuis : https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2016fr2.pdf?ua=1

3 Richard P, Le Floch R, Chamoux C et coll: *Pseudomonas æruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. J Infect Dis, 170: 377-83, 1994.

4 Messadi AA, Lamia T, Kamel B et coll: Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of Pseudomonas aeruginosa in an intensive care burn unit: a 5-year study, 2000-2004. Burns, 34: 1098-102, 2008.

5 Monnet DL: Consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne. Ann Fr Anesth Réanim, 19: 409-17, 2000.

6 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et coll: Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect, 18: 268-81, 2012.

7 Buhl M, Peter S, Willmann M: Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant Pseudomonas æruginosa: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther, 13: 1159-70, 2015.

8 ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. EFSA J, 15: e05017, 2017.

9 Droussi F: La consommation des antibiotiques en service de réanimation de l'hopital militaire Moulay Ismail de Meknès. Thèse de doctorat en médecine, université de Fès Maroc, 2020.

Téléchargeable depuis http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/45-20.pdf
10 Référentiel en microbiologie médicale (REMIC), 5ème édition. Société Française de Microbilogie Ed, 2015.
11 CASFM / EUCAST V1.2 Octobre 2020. Téléchargeable depuis https://www.sfmmicrobiologie.org/2020/10/02/casfm-eucast-v1-2-octobre-2020/
12 Méthodologie de l'OMS pour un programme mondial de surveillance de la consommation d'antimicrobiens. Téléchargeable depuis: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ WHO_AMC_Surveillance_1.0_FR.pdf
13 Siah S, Belefqih R, Elouennass M et coll: L'infection nosocomiale en reanimation des brûlés. Ann Burns Fire Disasters, 22: 72-8, 2009.
14 Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO et coll: Épidémiologie des infections nosocomiales à Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia et Stenotrophomonas maltophilia. Pathol Biol, 53: 341-8, 2005.
15 Norbury W, Herndon DN, Tanksley J et coll: Infection in burns. Surg Infect, 17: 250-5, 2016.
16 Yin S, Chen P, You B et coll: Molecular typing and carbapenem resistance mechanisms of Pseudomonas aeruginosa isolated from a Chinese burn center from 2011 to 2016. Front Microbiol, 29: 1135, 2018.
17 Sousa D, Ceniceros A, Galeiras R et coll: Microbiology in burns patients with blood stream infections: trends over time and during the course of hospitalization. Infect Dis, 50: 289-96, 2018.
18 Dou Y, Huan J, Guo F et coll: *Pseudomonas aeruginosa* prevalence, antibiotic resistance and antimicrobial use in Chinese burn wards from 2007 to 2014. J Int Med Res, 45: 1124-37, 2017.
19 Williams F, Herndon D, Hawkins H et coll: The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. Crit Care, 13: R183, 2009.
20 Krir A, Dhraief S, Messadi AA et coll: Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans. Ann Burns Fire Disasters, 32: 197-202, 2019.
21 de Bentzmann S, Plésiat P: *Pseudomonas aeruginosa*: une virulence complexe. Revue Francophone des Laboratoires, 73-81, 2011.
22 Mérens A, Delacour H, Plésiat P et coll: *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. Revue Francophone des Laboratoires, 49-62, 2011.
23 Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P: Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. Genes Dis, 6: 109-19, 2019.
24 Breidenstein E, de la Fuente-Núñez C, Hancock R: *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. Trends Microbiol, 19: 419-26, 2011.
25 Fournier A, Voirol P, Krähenbühl M et coll: Antibiotic consumption to detect epidemics of *Pseudomonas aeruginosa* in a burn centre: a paradigm shift in the epidemiological surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections. Burns, 42: 564-70, 2016.
26 Singh NP, Goyal R, Manchanda V: Changing trends in bacteriology of burns in the burns unit, Delhi, India. Burns, 29: 129-32, 2003.
27 Trubiano J, Padiglione A: Nosocomial infections in the intensive care unit. Anaesth Intensive Care Med, 16: 598-602, 2015.
28 Abdallah HB, Noomen S, Khélifa AB et coll: Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. Med Mal Infect, 38: 554-6, 2008.
29 Thabet L, Zoghlami A, Boukadida J et coll: Etude comparative de la résistance aux antibiotiques des principales bactéries isolées au service de Réanimation de brûlés durant deux périodes (2005-2008, 2008-2011) et dans deux structures hospitalières (Hôpital Aziza Othmana, Centre de traumatologie et grands brûlés ben Arous). Tunis Med, 91: 138-42, 2013.
30 Bhatt P, Rathi K, Hazra S et coll: Prevalence of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in burn patients at a tertiary care centre. Indian Journal of Burns, 23: 56-9, 2015.
31 Singh NP, Rani M, Gupta K et coll: Changing trends in antimicrobial susceptibility pattern of bacterial isolates in a burn unit. Burns, 43: 1083-7, 2017.
32 De Almeida Silva K, Calomino M, Deutsch G et coll: Molecular characterization of multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a burn center. Burns, 43: 137-43, 2017.
33 Anvarinejad M, Japoni A, Rafaatpour N, Mardaneh J et coll: Burn patients infected with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: multidrug-resistant strains. Arch Trauma Res, 3: e18182, 2014.
34 Safaei HG, Moghim S, Isfahani BN et coll: Distribution of the strains of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from burn patients. Adv Biomed Res, 6: 74, 2017.
35 Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N: Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. PLoS ONE, 13: e0193431, 2018.
36 Samonis G, Vardakas K, Kofteridis D et coll: Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. Infection, 42: 721-8, 2014.
37 Falagas M, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect, 64: 7-15, 2006.
38 Holt A, Severin J, Lesaffre E et coll: A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 58: 2626-37, 2014.
39 Theodorou P, Thamm O, Perbix W et coll: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia after burn injurythe impact of multiple-drug resistance. J Burn Care Res, 34: 649-58, 2013.

*Conflit d'intérêt***.** Il n'y avait aucun conflit d'intérêt dans l'élaboration de ce travail.