

**ANNEE 2020**

N°

**PROFIL ET CARACTERISTIQUES DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES A  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA CHEZ LES PATIENTS SANS MALADIES RESPIRATOIRES  
CHRONIQUES**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 Octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par AHOUANSOU Nelly Iadine Fumy

Née le 22 Septembre 1991

A Cotonou, BENIN

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagats, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2020**

N°

**PROFIL ET CARACTERISTIQUES DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES A  
PSEUDOMONAS AERUGINOSA CHEZ LES PATIENTS SANS MALADIES RESPIRATOIRES  
CHRONIQUES**

**THESE**  
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 Octobre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par AHOUANSOU Nelly Iadine Fumy

Née le 22 Septembre 1991

A Cotonou, BENIN

Année Universitaire 2020-2021  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2020

**Doyen :** M. Marc MAYNADIÉ  
**Assesseurs :** M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			<b>Discipline</b>
M.	Jean-Louis	<b>ALBERINI</b>	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	<b>BEDANNE</b>	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
Mme	Mary	<b>CALLANAN (WILSON)</b>	Hématologie type biologique
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	<b>GUINOT</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romaric	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie

Mme	Marjolaine	<b>GEORGES</b>	Pneumologie
M.	Jean-Francis	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIÉ</b>	Hématologie – transfusion
M.	Marco	<b>MIDULLA</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	<b>PAGES</b>	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	<b>PHILIPPE</b>	Génétique
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAY</b>	Médecine d'urgence
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	<b>SIMON</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Benoît	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	<b>BERNARD</b> (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b> (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	<b>AMOUREUX BOYER</b>	Bactériologie
Mme	Louise	<b>BASMACIYAN</b>	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	<b>BLOT</b>	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	<b>BOUILLET</b>	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	<b>CHRETIEN</b>	Hématologie
Mme	Vanessa	<b>COTTET</b>	Nutrition
M.	Damien	<b>DENIMAL</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Sécolène	<b>GAMBERT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	<b>GUENANCIA</b>	Physiologie
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	<b>MARTZ</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	<b>PUTOT</b>	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	<b>CUISIENIER</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	<b>DUMAS</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(01/09/2020 au 31/08/2023)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	<b>MAZALOVIC</b>	Médecine Générale
Mme	Claire	<b>ZABAWA</b>	Médecine Générale

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

M.	Jérôme	<b>BEAUGRAND</b>	Médecine Générale
M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>COMBERNOUX -WALDNER</b>	Médecine Générale
M.	Benoit	<b>DAUTRICHE</b>	Médecine Générale
M.	Alexandre	<b>DELESVAUX</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### **PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE**

Mme	Marceline	<b>EVARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## **COMPOSITION DU JURY**

Président : Professeur PIROTH Lionel

Membres :

Professeur CHAVANET Pascal  
Professeur BONNIAUD Phillipe  
Docteur BOUILLER Kévin  
Docteur BELTRAMO Guillaume



## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

**“I tell you what freedom is to me: EDUCATION” – Nina presque Simone**

*Lui*, De ces heures matinales où l’astre solaire peine à définir l’aube, j’ai le souvenir de l’embrun marin, de ton parfum, de ton pas décidé, puis du vrombissement de la coccinelle. J’ai le souvenir de ton travail sans relâche et de ton indéfectible affection.

*Elle*, Ton souffle, ton aura, ton engagement. Tous ces moments charnières et tes mots inspirés. Ta personne. Entre les lignes, ce que la pudeur et les limites du langage ne permettent de dire.

Des Neems à Rue Victor Hugo, et après encore, votre soutien et vos encouragements n’ont jamais failli.

*A vous, mes parents qui m’avez offert le plus beau des héritages, l’éducation, ce travail est dédié.*

### **Ma gratitude et mes remerciements vont :**

A Monsieur le Professeur CHAVANET Pascal, j’ai eu la chance de croiser un Maître. Merci pour vos enseignements de la médecine qui soigne le corps mais aussi l’esprit, merci pour votre amour du métier et des gens, merci pour les valeurs que vous portez. Votre richesse intellectuelle, votre humanité et tout simplement votre magie sont des trésors dont le souvenir me guidera tout au long de ma carrière future.

A Monsieur le Professeur PIROTH Lionel, pour votre aide précieuse lors de mes travaux universitaires et votre pédagogie. Merci d’avoir renforcé mes certitudes.

A Monsieur le Professeur BONNIAUD Philippe, merci de m’avoir ouvert les portes de votre service et d’avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur BELTRAMO Guillaume, quel formidable premier semestre encadré par tes conseils plein de sagesse et de rigueur, ton infinie patience et tes coups de spray « puants ». Ton exemplarité et ton esprit de compagnonnage m’ont accompagné durant ces années. Merci pour l’honneur que tu me fais de siéger au sein de ce jury.

A Monsieur le Docteur BOUILLER Kevin, pour votre réactivité et votre aide précieuse lors de la réalisation de ce travail.

### **J’ai une pensée affectueuse pour :**

Le Professeur DJOSSOU Félix, pour m’avoir accueilli dans ton service et avoir élargi mon horizon, pour ton implication et ta contribution à la réalisation du présent travail.

Le Docteur MICHAUD Karine, je tiens à t’exprimer mon admiration pour la chef, le docteur et la femme que tu es et pour la rigueur que tu mets dans ton travail.

Le Docteur ZOUAK Ayoub, force tranquille, exemple parfait de pédagogie. J’ai eu plaisir à travailler à tes côtés.

Le Professeur GEORGES Marjolaine, pour ta main de maître, ton intuition et ton parcours d'exception.

Le Docteur RAVIER Philippe, pour ton ouverture d'esprit et ta confiance. Merci de m'avoir livré tes précieuses astuces.

Le Docteur MARTINS Capucine, tu repousses les limites du possible, merci pour ton inspiration.

Le Docteur SALMON-ROUSSEAU Arnaud, je salue ton parcours et ta polyvalence. Tu donnes son véritable sens à l'expression « être au service des autres ». Tu m'as enrichi de ta connaissance. A tous ces kilomètres parcourus au cœur de l'hôpital et à nos échanges si cordiaux.

Le Docteur WALDNER COMBERNOUX Anne, pour ton don de communication et ta compréhension des autres.

Le Docteur BUISSON Marielle, pour l'autonomie que tu m'as permise d'acquérir.

**A tous les médecins de qui j'ai appris**, les Docteurs Baudouin N., Rabec C., Favrolt N., Foignot C., Garnier JC., Darneau G, Duong M., Mahy S., Walter G et Melzani A.

**A toutes les équipes paramédicales**, qui m'ont accueillie, accompagnée et avec lesquelles j'ai tant partagé.

**J'ai une infinie gratitude pour :**

Landry AHOUANSOU, par ton exemple, tu m'as ouvert la voie et inculqué la ténacité qui mène à la réussite. Tes conseils et ta bienveillance m'ont portée. Sans jamais que tu ne lâches ma main, quoiqu'il arrive, à mes côtés, j'avais l'assurance d'y arriver. Je tiens à souligner l'admiration et la fierté que tu m'inspires et ma profonde affection pour toi.

Yann AHOUANSOU, par ton soutien inconditionnel, ton optimisme et ton propre parcours, tu me donnes le courage et la force de ne jamais baisser les bras. Je garde un souvenir ému de Septembre 2009 et de ton investissement inestimable pour guider mes premiers pas. Tu es l'un des pivots essentiels, grâce auquel j'ai pu mener ma barque à bien. Je veux saluer ta belle personne.

Le Docteur Efalé ADIHOU, mon héros du quotidien, tes yeux brillent de l'intelligence et de la sagesse avec lesquelles tu m'as accompagnée dès le premier concours. Il m'est difficile de ne pas être submergée d'émotion en me remémorant tout le chemin parcouru depuis. A demi-mot, je sais que tu comprendras... encore une fois... Ce diplôme est autant mien que tien.

Alain et Charbelle ADIHOU, et ma petite perle Sara, votre soutien et vos paroles positives continuent de me porter. Merci pour votre confiance toujours renouvelée.

**A ces étoiles que j'ai croisées lors de cet internat :**

Yasmina HASSANI, tu es ma belle histoire de ces quatre années. Je veux saluer ta personne, tes valeurs et ce que tu m'as apporté durant ce parcours. Je garderai en mémoire le souvenir de nos premiers pas, de notre entraide mutuelle et de cette belle complémentarité, qui ont illuminé ces années d'internat.

Le Docteur Marie LABRUYERE, comme une sœur, tu nous as accueillies et montré le chemin. Merci pour ta vérité, ton ambition de faire le bien, et ta vive intelligence qui font qu'il n'y a qu'avec toi qu'il est possible de partager la profondeur de ces conversations qui nourrissent l'esprit.

Anouchka VALENTIN et Anne CARRE, « il nous reste encore du monde à parcourir ». Merci pour votre pep's, l'équilibre que vous m'avez apporté et votre soutien à toute épreuve.

Morgane BOURNE-WATRIN, Albane CALAS et Koupaia LEGAL, ma petite famille de Cayenne. Vous avez sublimé l'expérience guyanaise par vos personnalités lumineuses.

**A mes compagnons de route :**

La super team « TinderMIT Dijon » pour votre esprit d'équipe et tous les supers moments vécus (Boulevard Montparnasse notamment), quoique qu'un peu rocambolesque le tout dernier. Tous autant que vous êtes, valez votre pesant d'or.

Camille Aquin, belle histoire capillaire - Anne Claire Billet, Ivory - Martin Nivet, binôme improbable d'HSCP - Nicolas Aswad, je repense encore à ce premier restaurant – Laura De Macedo, petite vinaigrette, Pierre Hubert ou plutôt Savane roche ?

**Merci à tous ceux qui m'ont permis de m'élever chaque jour, un peu plus.**

## Table des matières

TABLE DES TABLEAUX.....	- 12 -
TABLE DES FIGURES .....	- 12 -
LISTES DES ABREVIATIONS.....	- 13 -
INTRODUCTION .....	- 14 -
TAXONOMIE, CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURELLES DE LA BACTERIE .....	- 14 -
RESERVOIR ET MODE DE TRANSMISSION.....	- 16 -
FACTEURS DE VIRULENCE ET INTELLIGENCE BACTERIENNE.....	- 17 -
EPIDEMIOLOGIE .....	- 22 -
ATTEINTES CLINIQUES LIEES A <i>P.AERUGINOSA</i> .....	- 22 -
PSEUDOMONAS AERUGINOSA ET SENSIBILITE AUX ANTI-INFECTIEUX.....	- 24 -
TRAITEMENTS ANTI-PSEUDOMONAS AERUGINOSA .....	- 27 -
MATERIELS ET METHODES.....	- 32 -
RESULTATS.....	- 36 -
DISCUSSION .....	- 42 -
CONCLUSION .....	- 45 -
REFERENCES.....	- 1 -

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Mécanismes de résistance de P.aeruginosa aux antibiotiques et classes/molécules impactées .....	- 26 -
Tableau 2 : Etudes sur l'efficacité in vitro des antibiotiques anti-Pseudomonas aeruginosa.....	- 29 -
Tableau 3 : Etudes cliniques sur l'efficacité des antibiotiques anti-Pseudomonas aeruginosa.....	- 30 -
Tableau 4 : Données sociales, clinico-biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients présentant une pneumopathie communautaire à Pseudomonas aeruginosa .....	- 39 -
Tableau 5 : Autres micro-organismes isolés sur le prélèvement ayant permis la documentation de P.aeruginosa ...	- 40 -
Tableau 6 : Facteurs associés avec le caractère mono ou polymicrobien de la pneumopathie à P aeruginosa...	- 41 -
Tableau 7 : Facteurs associés avec la mortalité à 30 jours.....	- 41 -

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du lipopolysaccharide.....	- 18 -
Figure 2 : Quorum sensing de Pseudomonas aeruginosa. ....	- 21 -
Figure 3 : Diagramme de flux.....	- 38 -

## LISTES DES ABREVIATIONS

AAC : aminosides-N-amino-acétyl transférases  
ANT : aminosides-o-nucléotidyl transférases  
AOR : adjusted odd ratio  
APH : aminosides-o-phosphotransférases  
BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi  
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive  
CHAR : centre hospitalier André Rosemon  
CMI : concentration minimal inhibitrice  
CRP : protéine C réactive  
DDB : dilatation de bronches  
EARSS: european antimicrobial resistance surveillance system  
EUCAST: european committee on antimicrobial susceptibility testing  
HAS : haute autorité de santé  
IC : intervalle de confiance  
IDSA: infectious diseases society of america  
LB: lysogeny broth  
LPS: lipopolysaccharide  
MEX: multiple efflux  
OprF : outer membrane protein F  
OR : odd ratio  
PAS : pneumopathie associée aux soins  
PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique  
PN : pneumopathie nosocomiale  
PCR : polymerase chain reaction  
PCS : professions et catégories socioprofessionnelles  
PCT : procalcitonine  
QS: quorum sensing  
RND: resistance nodulation cell division  
RR : risque relatif  
SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française  
SRLF : société de réanimation de langue française  
SSTT : système de sécrétion de type III  
VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire mais fréquemment retrouvée dans les environnements hydrotelluriques. Cette caractéristique de même que les nombreux facteurs de virulence dont elle dispose, en font l'un des micro-organismes fréquemment impliqués dans les infections nosocomiales. A ce titre, *P.aeruginosa* était la quatrième bactérie en cause dans les infections nosocomiales en 2017. Elle est décrite comme une bactérie opportuniste, générant des infections à la faveur d'une immunodépression. Ces infections sont alors d'une extrême sévérité et associées à une importante mortalité. *P.aeruginosa* est aussi associé à une résistance importante aux traitements antibiotiques, lui valant la qualification de « germe difficile à traiter ». En dehors du contexte nosocomial, *P.aeruginosa* s'illustre surtout comme agent causal d'infections cutanées dont le pronostic est plus souvent bénin. Dans le champ pneumologique, les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont l'apanage de patients présentant un terrain débilisé. Elles sont rapportées chez les patients atteints de mucoviscidose à un stade avancé. D'ailleurs, la colonisation à *P.aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose marque un tournant évolutif dans l'histoire de la maladie. Les patients porteurs de dilatations de bronches non mucoviscidosiques et les patients souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive constituent l'autre population clé, pour laquelle les tableaux de pneumopathie ou de surinfection liés à *P.aeruginosa* sont légions. Mais depuis quelques années, des cas de pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* chez des patients sans comorbidités sont rapportés. En 2000, Hatchette *et al* rapportait une première série de 12 cas publiés dans la littérature. En 2017, Maharaj *et al* analysait 9 cas supplémentaires publiés dans la littérature. Ces travaux rapportent des taux de mortalité importants, de l'ordre de 30%, justifiant la nécessité d'une prise en charge précoce des malades. L'objectif de notre étude est de décrire le profil, les caractéristiques et l'évolution des patients sans prédispositions, développant une pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa*, afin de permettre leur identification précoce et une prise en charge adaptée par les praticiens.

## TAXONOMIE, CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURELLES DE LA BACTERIE

Le genre *Pseudomonas* appartient à l'ordre des Pseudomonadales, à la famille des *Pseudomonadaceae* et se constitue de deux groupes. Le groupe de *Pseudomonas percutinogena* et le groupe de *Pseudomonas aeruginosa*, lequel comprend une centaine d'espèces réparties en six sous-groupes. La plupart des *Pseudomonas* sont des



bactéries opportunistes. Celles décrites en pathologie humaine sont *P.putida*, *P.fluorescens*, *P.cepacia*, *P.stutzeri*, *P.putrefaciens*, *P.maltophilia* et *P.aeruginosa*. Cette dernière représente environ 90% des spécimens retrouvés en pratique clinique (1).

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif mesurant entre 0,5 à 0,8  $\mu\text{m}$  de large et 1,5 à 3  $\mu\text{m}$  de long. Elle est mobile par un flagelle polaire en général unique mais qui peut également être double ou triple. La structure membranaire de la bactérie se compose de trois couches dont la plus externe est une couche protéido-lipidique faite de lipopolysaccharides (LPS). Les couches intermédiaire et interne sont respectivement celle du peptidoglycane et de la membrane cytoplasmique.

*Pseudomonas aeruginosa* est non fermentant et son métabolisme est aérobie. Il procède à la dégradation des substrats par oxydation en utilisant les molécules d'oxygène comme accepteur d'électrons. Néanmoins, la bactérie peut s'adapter à des conditions anaérobies par une « respiration nitrate » durant laquelle les molécules d'oxygène sont remplacées par des nitrates. L'arginine peut aussi servir de substrat à *Pseudomonas aeruginosa* dans des conditions d'anaérobie (2). De nombreux produits issus de son métabolisme peuvent présenter une utilité pour la décontamination des sols, la protection des plantes ou même un intérêt en médecine humaine (sécrétion de mupirocine) (1).

*Pseudomonas aeruginosa* croît à une température optimale comprise entre 25°C et 37°C mais peut poursuivre sa croissance plus lentement ou survivre à des températures inférieures ou supérieures. Il résiste aux concentrations élevées de sel, à certains antiseptiques et à de nombreux antibiotiques. En fonction du milieu de culture, la bactérie peut présenter des colonies de morphologies différentes. Les colonies sont le plus souvent lisses et bombées. Le morphotype mucoïde regroupe des colonies luisantes, muqueuses et est associé à la production d'alginate.

Les souches de *P.aeruginosa* produisent l'o-amino-acétophénone qui est une molécule aromatique à l'odeur caractéristique d'acacia. Les souches de *P.aeruginosa* sont également facilement identifiables de par leur production de pigments communs aux *Pseudomonas* dits « fluorescents » et de pigments spécifiques de l'espèce et qui sont respectivement la pyoverdine et la pyocyanine. La pigmentation des souches de *Pseudomonas aeruginosa* n'est toutefois pas constante et certaines souches peuvent produire des pigments autres tels que la pyorubine ou la pyomélanine (1,3).

## RESERVOIR ET MODE DE TRANSMISSION

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie ubiquitaire, hydrotellurique.

Il se développe aussi bien dans des milieux oligotrophes que dans des milieux riches en matériel nutritifs. Il est capable de coloniser la rhizosphère mais également la phyllosphère des plantes, les sols et tout environnement hydrique riche en matières organiques (4).

*Pseudomonas aeruginosa* peut également intégrer la flore d'un individu, les niches potentielles étant l'oropharynx et l'intestin. Entre 4 et 12% des prélèvements de selles et 3 à 6% des prélèvements nasopharyngés de sujets sains non hospitalisés présentent une colonisation à *P.aeruginosa* (1),. Le portage oropharyngé de *Pseudomonas aeruginosa* pourrait être favorisé par certains facteurs tels qu'une nutrition entérale via une sonde naso-gastrique. En effet dans une étude, *P.aeruginosa* est retrouvé chez 18/53 (34%) des patients avec une sonde d'alimentation naso-gastrique tandis qu'il n'était isolé chez aucun des patients de la population contrôle ( $p < 0,001$ )(5). La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* des patients alimentés par sonde naso-gastrique relèverait de la stase buccale secondaire à la diminution de l'activité de mâchage et de déglutition. D'autre part, cette colonisation pourrait relever de la capacité de *P.aeruginosa* à adhérer aux surfaces inertes sous la forme d'un biofilm. Enfin, *P.aeruginosa* peut parfois être isolé de plis cutanés au niveau des régions axillaires ou génitales. Ceci représente environ 2% de patients sains non hospitalisés.

Ce portage commensal de *P. aeruginosa* concernant surtout des sous-populations de patients (patients de réanimation) (6). Selon les études, le taux de patients porteurs de *P.aeruginosa* à l'admission en réanimation oscille entre 4 et 17%. Le taux d'acquisition exogène lors de l'hospitalisation avoisine 50%. La colonisation à *P.aeruginosa* croît ainsi à 40-45% des patients hospitalisés et est corrélée avec la durée d'hospitalisation et la pression antibiotique (1,6).

Et en effet, le milieu hospitalier regorge de niches écologiques favorables au développement de *P.aeruginosa*. Elles rendent compte de la prépondérance de *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections nosocomiales. Ces dernières années, de nombreuses épidémies en services hospitaliers avec identification de réservoirs intra-hospitaliers ont été décrites (7). La colonisation à *P.aeruginosa* de matériel d'aérosolisation ou des supports ventilatoires de domicile est également décrite (8).

La transmission de *P.aeruginosa* se fait par contamination environnementale directe. La chaîne de transmission peut néanmoins être indirecte et se faire par le manuportage (9) ou au contact de matériels colonisés. La dissémination aérienne de *P.aeruginosa* est, quant à elle, rare compte tenu de sa sensibilité à la dessiccation.

## FACTEURS DE VIRULENCE ET INTELLIGENCE BACTERIENNE

Avec un génome comportant en moyenne 6.3 méga bases, *Pseudomonas aeruginosa* possède l'un des plus grands génomes bactériens connus. L'expression de facteurs de virulence est nécessaire pour l'adaptation en milieu hostile, la survie et la pathogénicité de la bactérie. Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* sont de deux types. D'une part, les facteurs de virulence sécrétés et d'autre part, ceux liés à la membrane de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les facteurs membranaires sont pivots pour la mobilité et l'adhésion de la bactérie. Il s'agit du flagelle, élément essentiel à la mobilité de la bactérie, des pili de type IV (ou facteur d'adhésion) qui participent à la mobilité de type « twitching » permettant les mouvements à l'interface de surfaces solides mais aussi à la mobilité de type « swarming » et qui favorisent l'adhérence à la surface des cellules. Les fimbriae ou facteurs d'attachement ont un rôle dans l'adhérence aux surfaces abiotiques et dans la formation du biofilm.

Autre facteur de virulence membranaire, le LPS. Comme indiqué sur la **figure 1**, il se compose de trois parties. Le lipide A qui est ancré au sein de la bicouche phospholipidique, la chaîne polysaccharidique (ou noyau interne) permettant l'adhésion aux surfaces cellulaires de l'hôte et l'antigène O, polysaccharide variable dont l'absence ou la présence permet de déterminer le phénotype de *P.aeruginosa*. Le phénotype rugueux est défini par une absence d'antigène O et le phénotype lisse, par sa présence. L'absence de l'antigène O est associée à une moindre reconnaissance par le système immunitaire et parallèlement, à une surexpression des gènes des systèmes de sécrétion de *P.aeruginosa*. Le LPS tient une place importante dans l'adhésion en se liant aux récepteurs TLR4 ou à la protéine CFTR. En sus de son rôle dans l'adhérence, il a une activité pro-inflammatoire et participe à l'emballement de la réponse immunitaire qui peut aboutir au choc septique et à la mort.

La protéine membranaire OprF (Outer membrane protein F) est une porine qui sert au transport membranaire d'ions et de nutriments de petites tailles. Elle a aussi un rôle structural qui permet le maintien de l'intégrité de la paroi bactérienne et la lutte contre la lyse induite par le sérum en milieu de faible osmolarité. Par ailleurs, elle participe à l'adhésion de la bactérie et à la formation du biofilm. Aussi, son interaction avec l'interféron gamma conduit à l'activation du quorum sensing (QS) et à la production d'autres facteurs de virulence de *P.aeruginosa*. Enfin les alginates, exopolysaccharides visqueux produits par *P.aeruginosa*, jouent également un rôle dans l'adhésion à l'épithélium respiratoire. Ils participent aussi à la formation du biofilm (10).

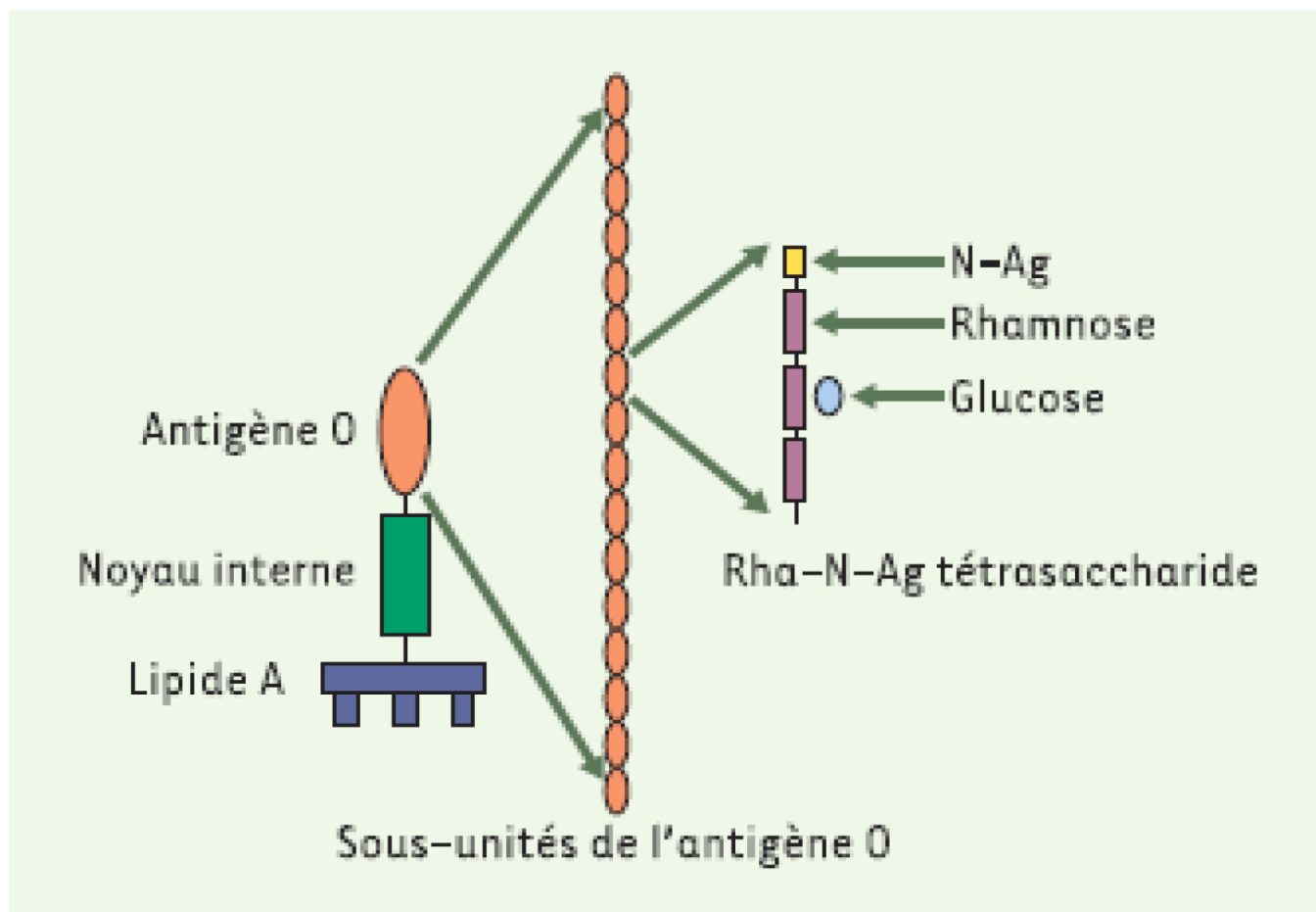


Figure 1 : Structure du lipopolysaccharide.

(Par Gilgenkrantz, 2005)

Les facteurs sécrétés sont des exotoxines, des lipides ou des protéases qui vont être impliqués dans la déstabilisation du système immunitaire de l'hôte.

L'exotoxine A est une exo-enzyme à activité ADP-ribosyl-transférase impliquée dans la mort cellulaire par inhibition du facteur d'élongation 2 et *in fine* de la synthèse protéique. Elle inhibe également la libération de cytokines pro-inflammatoires nécessaires à la mise en place d'une réponse immunitaire appropriée. Les exotoxines S et T participent à la déstabilisation du cytosquelette cellulaire induisant la résistance à la phagocytose de *P.aeruginosa*. De plus Exo S, comme le LPS est pro-inflammatoire, et stimule la production de cytokines et chimiokines inflammatoires et la prolifération lymphocytaire. Exo U participe à la destruction tissulaire et aux lésions de nécrose par son activité phospholipase qui induit la destruction des membranes cellulaires. Les exotoxines de *Pseudomonas aeruginosa* (A, S, T, Y, U) participent ainsi à l'infection aigue mais également à la persistance de *P.aeruginosa* chez son hôte et donc à l'infection chronique. La sécrétion de ces

exotoxines est régie par l'interaction de la cellule bactérienne et de la cellule de l'hôte conditionnée par la pauvreté en calcium du milieu environnant.

*Pseudomonas aeruginosa* a également la capacité d'excréter dans le milieu extracellulaire des phospholipases (phospholipase A, B, C et D). Certaines possèdent une activité hémolytique. Ces phospholipases dégradent la couche phospholipidique des membranes cellulaires et du surfactant. En déstabilisant les membranes cellulaires, elles participent à la mort cellulaire. Leur action est potentialisée par celle des rhamnolipides et des lécithinases. Les rhamnolipides de *P.aeruginosa* sont des glycolipides qui vont avoir une action détergente sur les phospholipides membranaires. Ils inhibent aussi les mouvements ciliaires de l'épithélium respiratoire, favorisant l'invasion du tissu pulmonaire par la bactérie. Ils inhibent également la phagocytose et participent au maintien de l'architecture des biofilms.

Enfin, les protéases de *P.aeruginosa* sont de deux types. Les métalloprotéases (LasA ou *staphylolysine*, LasB ou *pseudolysine*, *aprA* ou *aeruginolyse*) et les sérines protéases (protéase IV). Elles ont une action de clivage de l'élastine et du collagène et participent à la rupture des jonctions entre les cellules épithéliales augmentant la perméabilité épithéliale. Elles ont aussi une action immunomodulatrice et sont pour certaines capables d'inactiver des éléments du système immunitaire à savoir les immunoglobulines A et G de même que des composants du complément. La protéase IV dégrade aussi les protéines A, B et D du surfactant.

Par ailleurs, la leucocidine de *Pseudomonas aeruginosa* permet la lyse des lymphocytes et des granulocytes.

Le fer est un élément nutritif important pour *Pseudomonas aeruginosa*. La bactérie possède ainsi des sidérophores, la pyoverdine, la pyocyanine et la pyocheline, qui sont des chélateurs du fer. Après s'être complexés à des molécules de fer de l'hôte, ces sidérophores sont internalisés via un récepteur membranaire spécifique. Ils permettent à *P.aeruginosa* de s'affranchir de la problématique de la captation du fer, insoluble, au travers de sa membrane cellulaire. Les sidérophores participent donc à la croissance bactérienne par l'apport de support nutritif. Par ailleurs, ces ferri-protéines catalysent la production de radicaux libres de l'oxygène, cytotoxiques, qui participent à la destruction des tissus. La pyoverdine se distingue des autres chromophores par sa capacité à réguler positivement la transcription de facteurs de virulence tels qu'Exo A tandis que la pyocyanine inactive les inhibiteurs de protéase conférant une protection aux protéases de *P.aeruginosa* excrétées dans le milieu extérieur. La pyocyanine a aussi une action immunomodulatrice en induisant l'apoptose des neutrophiles et en inhibant la prolifération des lymphocytes (10). L'impact des facteurs de virulence sur la susceptibilité aux antibiotiques reste débattu et controversé. Selon certains auteurs, la présence ou l'expression de facteurs de virulence serait associée à l'antibiorésistance (11).

La sécrétion des facteurs de virulence de *P.aeruginosa* passe par l'utilisation de complexes macromoléculaires appelés « systèmes de sécrétion ». Ils permettent l'acheminement des facteurs de virulence, en général hydrophiles, à travers les membranes bactérienne et de l'hôte, en général hydrophobes. *P.aeruginosa* dispose d'un grand nombre de systèmes de sécrétion, dont le système de sécrétion de type III (SSTT) considéré comme l'un de ses facteurs de virulence majeur. Il a été montré que les souches exprimant le SSTT étaient associées à un risque relatif de mortalité six fois plus élevé par rapport aux souches ne l'exprimant pas (12). Le SSTT est impliqué dans la mort par nécrose des cellules du système immunitaire inné. Les effecteurs du SSTT chez *P.aeruginosa* sont les exotoxines S, T, U et Y. Activé par le contact cellulaire, le SSTT permet l'acheminement de ces exotoxines directement dans le cytosol de la cellule cible (10).

La régulation de l'expression des facteurs de virulence est sous la dépendance de systèmes tel que le quorum sensing (QS). Le quorum sensing, modèle d'intelligence bactérienne, permet la communication des bactéries entre elles à partir de molécules libérées dans l'environnement. Chez *P.aeruginosa*, deux systèmes de QS ont été découverts avec une connaissance de ces systèmes qui est désormais bien évoluée. Les systèmes Las et Rhl de *P.aeruginosa* fonctionnent tous deux par l'action d'un gène inducteur, respectivement *LasI* et *RhII*, codant pour une auto-inductrice synthase LasI ou RhII (**figure 2**). L'auto-inductrice synthase est l'enzyme nécessaire à la synthèse d'acyl-homosérine lactones (AHL) spécifiques. Les AHL ont la propriété de traverser les membranes bactériennes et servent ainsi de signal de communication aux bactéries présentes dans l'environnement. Lorsque *P.aeruginosa* atteint la croisée entre sa phase de croissance exponentielle et sa phase stationnaire, les AHL sont en forte concentration dans le milieu. De manière synchrone, elles se lient alors à un récepteur codé par un gène régulateur, respectivement *LasR* et *RhIR* pour le système Las et le système Rhl. Chaque molécule d'AHL se lie à deux récepteurs et cette liaison déclenche par une cascade de signalisation, la transcription de gènes codant pour les facteurs de virulence. Ainsi, le système Las active les gènes codant pour l'exotoxine A, les élastases lasA et lasB, la protéase aprA. Le système Rhl active l'expression des gènes codant pour les rhamnolipides, ceux des élastases LasA et lasB et de la protéase aprA. Le système Las activé renforce la production des AHL intervenant pour le système Las mais aussi des AHL du système Rhl. Vraisemblablement, il existe une régulation positive du système Rhl par le système Las. Les deux systèmes de QS de *Pseudomonas aeruginosa* sont eux-mêmes régulés positivement par des systèmes à deux composants. Il existe des mécanismes de régulation négative faisant intervenir les gènes *rsaL* et *qscR* qui inhibent tous deux la synthèse de *lasI*. D'autres types d'AHL pourraient également avoir un rôle d'inhibition du QS en jouant un rôle d'antagonisme compétitif vis-à-vis des AHL activatrices et de leurs récepteurs. L'implication du QS dans la virulence de *Pseudomonas aeruginosa* a été

démonstré à plusieurs reprises. Chez les souris infectées par une souche PAO1 avec des mutations induites du QS, la pneumopathie déclenchée est moins sévère, peu voire pas bactériémique et la mortalité inférieure (13).

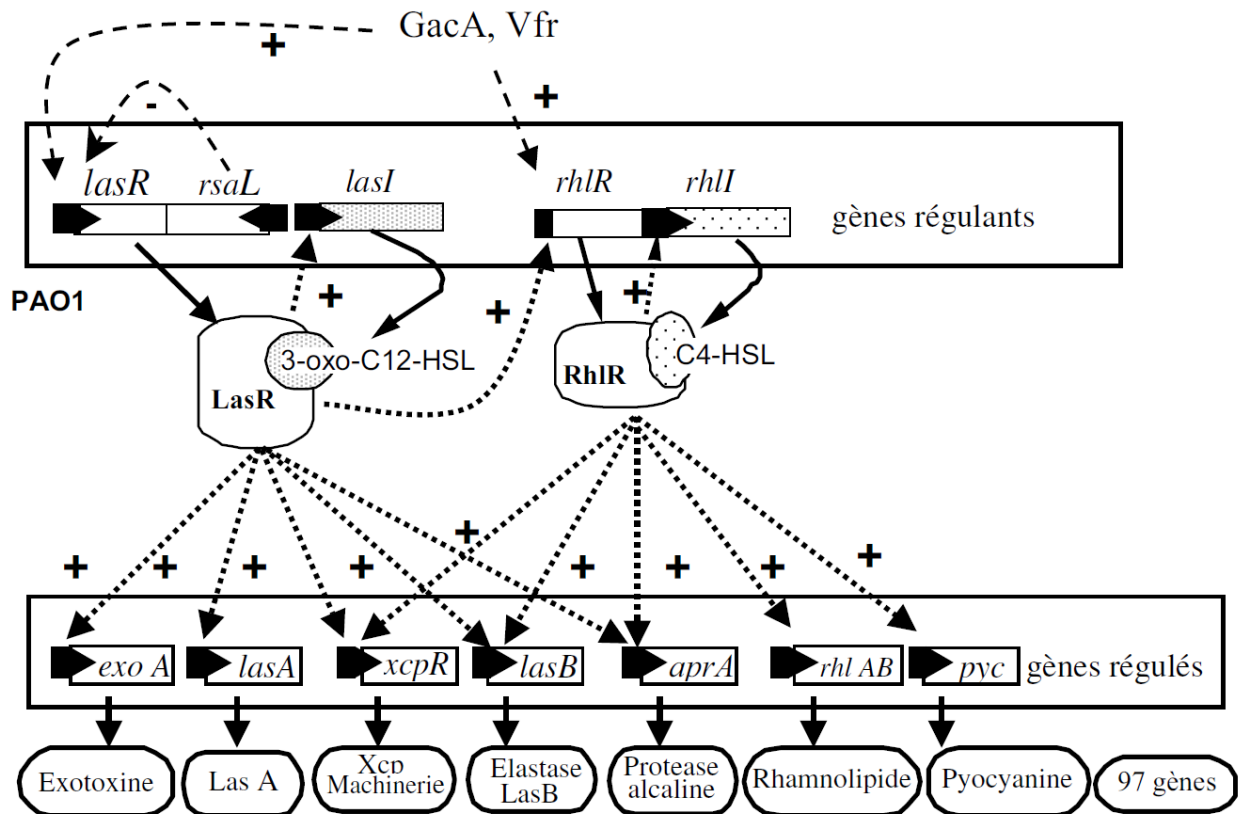


Figure 2 : Quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*.

Inducteurs et effecteurs des systèmes Las et Rh [Selon Ruimy et Andremont (13)]

Au-delà de cette machinerie complexe de facteurs de virulence, la capacité de *P.aeruginosa* à s'organiser en biofilm est un atout redoutable de la bactérie. La formation de biofilm favorisée par la présence de matériel étranger, permet l'évolution vers l'infection chronique. Le biofilm se constitue de bactéries formant des micro-colonies entourées d'une matrice. Cette dernière se compose majoritairement d'un mélange de polysaccharides (les alginate notamment) et plus minoritairement, d'ADN bactérien fragmenté et de rhamnolipides. Au sein du biofilm, les bactéries sont en fonction de la couche, dans un état de quiescence. L'organisation en biofilm permet aux bactéries d'échapper au système immunitaire, à la clairance ciliaire, de résister aux antibiotiques et de persister en réduisant leurs besoins nutritifs.

## EPIDEMIOLOGIE

Depuis de nombreuses années, *Pseudomonas aeruginosa* s'illustre comme l'une des bactéries les plus souvent responsables d'infections nosocomiales.

En 2012 selon l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales réalisée en France, *P.aeruginosa* était responsable de 8,37% des infections nosocomiales après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, et se classait en première cause bactérienne de pneumopathie nosocomiale avec 18,1% des épisodes (6).

En 2017, la part relative des infections nosocomiales liées à *P.aeruginosa* était en diminution par rapport à 2012, estimée à 6,28%. *P.aeruginosa* se classait néanmoins toujours parmi les bactéries les plus pourvoyeuses d'infections nosocomiales mais au quatrième rang après *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* selon l'enquête de prévalence nationale (14). Il était responsable de 13,94% des pneumopathies nosocomiales, alors deuxième cause bactérienne de pneumopathies après *Staphylococcus aureus*.

La proportion d'infections nosocomiales liées à *Pseudomonas aeruginosa* est toutefois différente si l'on distingue les services de réanimation des autres services. En 2017, *P.aeruginosa* restait la troisième bactérie la plus fréquemment responsable d'infection nosocomiale en réanimation, après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, mais avant *E.faecalis*. (14).

L'épidémiologie des infections communautaires à *P.aeruginosa* est moins bien connue, faute de réseaux de surveillance. Ce type d'infections restant plus rares que les infections nosocomiales.

## ATTEINTES CLINIQUES LIÉES A *P.AERUGINOSA*

*P.aeruginosa* peut être responsable d'un large panel d'infections. Les infections les plus fréquemment générées par *Pseudomonas aeruginosa* sont celles de la peau et des parties molles, les pneumopathies et les bactériémies.

Les infections de la peau et des tissus mous concernent aussi bien les sujets immunocompétents que ceux immunodéprimés. Mais la morbi-mortalité de l'infection est plus sévère chez le sujet immunodéprimé. Certaines atteintes sont dites primaires, en lien avec une inoculation directe du pathogène sur le site concerné. Au nombre de celles-ci, on distingue les folliculites, le hot foot syndrome consiste (nodules plantaires douloureux d'évolution aiguë) ou le green nail syndrome (chloronychie). Les atteintes cutanées secondaires témoignent d'une



bactériémie et peuvent se présenter comme des nodules sous cutanés, une cellulite ou une fasciite nécrosante. L'ecthyma gangrenosum est une présentation particulièrement sévère et potentiellement mortelle.

Les bactériémies occasionnées par *P.aeruginosa* sont plus fréquemment observées chez les patients âgés, ceux immunodéprimés (notamment neutropéniques) ou ceux porteurs de dispositifs invasifs. La mortalité varie selon les séries entre 18 et 46% et est en moyenne supérieure à 30%. Les bactériémies à *P.aeruginosa* ont ainsi le plus mauvais des pronostic après celui des candidémies (15).

Les pneumopathies à *P.aeruginosa* surviennent préférentiellement chez les patients atteints de mucoviscidose, chez ceux présentant un terrain respiratoire altéré par une BPCO ou des dilatations de bronches ou ceux sous ventilation mécanique. La colonisation à *P.aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose marque un tournant décisif dans l'évolution de la maladie. Il est ainsi démontré que la colonisation de l'arbre respiratoire à *Pseudomonas Aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose est associée à une dégradation plus rapide du volume maximal expiratoire à la première seconde (VEMS), à un risque accru d'exacerbations et à une mortalité précoce (16). Contrairement aux pneumopathies à *P.cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose, les pneumopathies générées par *P.aeruginosa*, chez cette même catégorie de patients, sont le plus souvent localisées et non bactériémiques (3). Si les atteintes respiratoires liées à *P.aeruginosa* dans un contexte nosocomial ou chez les patients avec une maladie respiratoire sous-jacente propice, sont bien décrites, peu d'études décrivent la présentation des pneumopathies communautaires.

Les autres atteintes décrites en pathologie humaine sont les infections de la sphère ORL (périchondrite, otite maligne externe ou moyenne), celles ophtalmologiques survenant à la suite d'un traumatisme oculaire ou d'une intervention chirurgicale ou celles du système nerveux central (méningites aiguës ou chroniques ou abcès cérébraux). Les méningites à *Pseudomonas aeruginosa* ont un taux de mortalité de 53%, taux le plus élevé parmi les causes bactériennes de méningite (17). Les infections des voies urinaires à *P.aeruginosa* sont surtout l'apanage des patients hospitalisés ou porteurs de matériel urologique. La part de *Pseudomonas aeruginosa* dans la survenue de diarrhées est plus controversée. Elles surviennent surtout chez les enfants de moins de cinq ans (« fièvre de Shanghai ») (18). Les diarrhées à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte sont plus rares et concernent surtout des patients immunodéprimés. Des atteintes hépatiques sont possibles. Dans une cohorte de 1076 patients ayant présenté un abcès hépatique, *P.aeruginosa* représentait l'étiologie de l'abcès pour 20 patients. Chez 13/20 patients, des antécédents d'intervention chirurgicale de la sphère abdominale ou d'endoscopie

digestive étaient retrouvés. Pour cinq de ces patients, la procédure avait été réalisée dans les trois semaines précédentes la survenue de l'abcès. Une comorbidité hépatique était fréquemment associée (19).

Des endocardites à *P.aeruginosa* sont également possibles mais rares. Les patients les plus à risque sont les usagers de drogues intraveineuses (20).

Enfin, des atteintes ostéoarticulaires sont décrites. *P.aeruginosa* était responsable de 3,6% des infections ostéoarticulaires dans une étude lilloise (21). Ces atteintes sont surtout représentées par les ostéomyélites et les spondylodiscites.

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA ET SENSIBILITE AUX ANTI-INFECTIEUX

### A propos des antibiotiques

En sus de ses facteurs de virulence, de la capacité à s'organiser sous la forme d'un biofilm, plusieurs autres facteurs concourent à la résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques que celle-ci soit naturelle ou acquise.

Les antibiotiques habituellement actifs sur *P.aeruginosa* sont les carboxypénicillines et les uréidopénicillines associés ou non à un inhibiteur de bêta-lactamase, les monobactames, certaines céphalosporines de troisième génération (céfépime, ceftazidime), les carbapénèmes, les aminosides (hors kanamycine), les fluoroquinolones, la fosfomycine et les polymyxines.

Potentialisé par une membrane externe faiblement perméable (10 à 100 fois moins que celle d'*Escherischia.coli*), *P.aeruginosa* dispose naturellement d'un arsenal enzymatique à activité hydrolytique qui intervient dans la résistance aux antibiotiques. La production d'AmpC (bêta-lactamase de la classe C de Ambler) est inhérente à toute souche de cette bactérie, mais à un niveau d'expression basal qui n'entraîne que la neutralisation des aminopénicillines et des céphalosporines de première et deuxième génération. Lorsque *P.aeruginosa* est exposé à certaines β-lactamines (notamment les carbapénèmes), il peut se produire, par un mécanisme non totalement élucidé, une surexpression d'AmpC qui lui permet alors d'hydrolyser les uréidopénicillines, les carboxypénicillines et la ceftazidime. Seul le céfépime conserve alors son activité. *P.aeruginosa* peut également produire de façon intrinsèque OXA-50 ou PoxB qui est une β-lactamase de la classe D de Ambler, dont l'activité et la contribution à la résistance de *P.aeruginosa* est faible. Certains systèmes d'efflux actifs, Mex (Multiple efflux), appartenant à la

famille RND (Resistance Nodulation cell Division) contribuent à la résistance naturelle de *Pseudomonas aeruginosa*. Les systèmes MexAB-OprM et MexXY-OprM lorsqu'actifs, diminuent la sensibilité de *P.aeruginosa* vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (**tableau 1**).

La résistance acquise de *P.aeruginosa* est le fait de mutations spontanées ou d'acquisition de matériel génétique exogène. Les mutations spontanées peuvent être responsables de la surproduction de systèmes d'efflux Mex ou de la surexpression d'AmpC par dérégulation partielle ou totale du gène. Elles peuvent aussi générer une diminution de la perméabilité membranaire par altération d'une porine (OprD) ou entraîner une modification des cibles cellulaires à l'origine d'une moindre affinité de celles-ci vis-à-vis des antibiotiques. Les mutations de la sous-unité gyrA de l'ADN gyrase ou de la sous-unité ParC de la topoisomérase IV sont à l'origine, avec les mécanismes d'efflux, de la résistance de *P.aeruginosa* vis-à-vis des fluoroquinolones (**tableau 1**).

Un plasmide est une molécule d'ADN surnuméraire distincte de l'ADN chromosomique, capable de réplication autonome et non essentielle à la survie de cellule. Le transposon désigne une séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome. Dans les écosystèmes, *Pseudomonas aeruginosa* peut acquérir, par transfert d'autres bactéries, des plasmides ou des transposons porteurs de gènes de résistance. La découverte des premiers plasmides de résistance chez *P.aeruginosa*, remonte à 1969 lors d'une épidémie survenue dans une unité de brûlés à Birmingham (22). L'acquisition d'un plasmide requiert son passage dans la cellule bactérienne mais également son maintien. Le maintien dans la cellule receveuse peut être inhibé lorsque la bactérie receveuse possède un plasmide proche de celui qui cherche à s'intégrer. Ces plasmides sont alors dits incompatibles. Concernant *P.aeruginosa*, plus d'une dizaine de groupes d'incompatibilité ont été décrits. Pour les plasmides compatibles, la coexistence au sein d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* participe à la multirésistance de la souche vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques. Il existe pour les plasmides compatibles au sein d'une même cellule, une capacité à fusionner partiellement ou entièrement pour former un nouveau plasmide. Un plasmide peut également acquérir du matériel génétique à partir du chromosome bactérien en s'intégrant à ce dernier et le conserver en revenant en position cytoplasmique (22).

L'acquisition de matériel génétique exogène régit une résistance de type enzymatique. Dans le cas de *P.aeruginosa*, il s'agit de l'acquisition de gènes codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) (**tableau 1**). L'acquisition de gènes codant pour des enzymes modificateurs stéréospécifiques, concoure par modification des fonctions -NH<sub>2</sub> ou -OH des aminosides, à la résistance à cette classe d'antibiotiques. Moins répandue chez *P.aeruginosa*, la méthylation de l'ARN16S par des méthylases, participe à la résistance aux aminosides par modification de la cible cellulaire (23).

Tableau 1 : Mécanismes de résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques et classes/molécules impactées

	Mécanismes	Classes/molécules impactées
<b>Résistance naturelle</b>	Production basale d'AmpC	Ampicilline, C1G, C2G, C3G
	Surexpression d'AmpC	Ampicilline, C1G, C2G, C3G Ceftazidime, pipéracilline, ticarcilline
	Efflux : MexAB-OprM / MexXY-OprM	Aminosides, (fluoro)quinolones, sulfamides
<b>Résistance acquise mutationnelle</b>	Dérégulation de l'expression d'AmpC	Ampicilline, C1G, C2G, C3G Ceftazidime, pipéracilline, ticarcilline
	Altération de la porine OprD (impermeabilité)	Carbapénèmes (imipénème)
	Surproduction de MexAB-OprM	Bêta-lactamines (notamment ticarcilline, aztréonam) Fluoroquinolones
	Surproduction de MexXY-OprM	Céfépime, aminosides, fluoroquinolones
	Modification des composants membranaires	Polymyxines
	Mutation de GyrA et ParC	Fluoroquinolones
<b>Résistance par acquisition de matériel génétique étranger</b>	Enzymes stéréo-spécifiques de type AAC, ANT, APH	Aminosides
	Méthylation de l'ARN16s	
	Production de BLSE	Bêta-lactamines

AAC = aminosides-N-amino-acétyl transférases

ANT = aminosides-o-nucléotidyl transférases

APH = aminosides-o-phosphotransférases

Il n'existe pas de définition consensuelle de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), la multirésistance est définie par une résistance à au moins trois classes d'antibiotiques parmi pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes. Selon ce réseau, 32,1% des isolats de *P.aeruginosa* isolés en Europe en 2018, présentaient une résistance à au moins un antibiotique parmi pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides et carbapénème. Un gradient de résistance Sud et Est versus Nord et Ouest était retrouvé avec un taux de résistance plus important dans les pays du Sud et de l'Est de l'Europe. Selon le rapport, en France en 2018, l'antibiotique pour lequel était observé le taux le plus important de résistance était la

pipéracilline-tazobactam avec 21,5% des souches. Respectivement 16%, 15,1% et 13% des souches présentaient une résistance aux carbapénèmes, aux fluoroquinolones et à la ceftazidime. Le taux de résistance le plus faible était observé pour les aminosides avec 9,3% des souches. Comparativement aux données de l'année 2015, une tendance de la résistance à la hausse était observée pour la pipéracilline-tazobactam (16,1% en 2015 et 21,5% en 2018). Pour les aminosides et les fluoroquinolones, la tendance observée était à la baisse avec respectivement pour les aminosides 14,1% en 2015 et 9,3% en 2018 et pour les fluoroquinolones 19,1% en 2015 et 15,1% en 2018. La résistance vis-à-vis de la ceftazidime et des carbapénèmes entre ces deux années était stable.

Concernant les souches multi-résistantes en France, un taux de 11% était retrouvé, stable par rapport à 2015 où il était de 12% (24).

### A propos des antiseptiques

Plusieurs classes d'antiseptiques dont le spectre d'activité est variable, sont utilisées en pratique clinique.

Comme les antibiotiques, les micro-organismes peuvent avoir des résistances naturelles ou acquises vis-à-vis de ces molécules (25). Dans le cas de *P.aeruginosa*, il a été montré que les souches de *P.aeruginosa* porteuses des plasmides pMG1 et pMG2 présentaient une résistance accrue à l'hexachlorophène (26).

Mais ce qu'il est intéressant de noter, c'est l'existence d'une interactivité entre la résistance aux antiseptiques et aux antibiotiques, portées par les matériels plasmidiques. Ainsi, le plasmide pMG5 ainsi que d'autres plasmides appartenant au même groupe d'incompatibilité confèrent une résistance aux antiseptiques mercuriels mais aussi aux aminosides (27). Des corrélations positives entre résistance à l'hexachlorophène et à la kanamycine ou à la streptomycine sont également décrites (28). Le plasmide RPL11 confère une résistance à 11 agents antibactériens dont six antibiotiques (22).

La multirésistance de *P.aeruginosa* s'applique ainsi à tous les agents anti-infectieux, antibiotiques comme antiseptiques et explique le succès de son expansion en milieu hospitalier par rapport à d'autres bactéries. L'éradication de *P.aeruginosa* constitue de fait, un véritable challenge thérapeutique.

## TRAITEMENTS ANTI-PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La clé de voûte sur laquelle s'axe actuellement la prise en charge des infections à *P.aeruginosa* est l'antibiothérapie. Une prise en charge chirurgicale complémentaire peut être indiquée en fonction de l'atteinte.

## Quelle molécule a la meilleure activité anti-*P.aeruginosa* ?

Il est difficile de se prononcer sur la molécule ayant la meilleure activité intrinsèque anti-*Pseudomonas aeruginosa*.

Des travaux réalisés *in vitro* ont comparé l'activité des antibiotiques anti *Pseudomonas aeruginosa* en se basant essentiellement sur les pourcentages de souches sensibles à l'antibiotique (**tableau 2**). L'imipénème apparaissait comme ayant une meilleure activité anti- *P.aeruginosa in vitro* comparée à ceftazidime, céfépime, pipéracilline, gentamycine et ciprofloxacine (29). De plus, comparativement au méropénème, l'imipénème avait une activité bactéricide initiale supérieure (taux de bactéricidie à la première heure de 4,9 pour l'imipénème et 1,9 pour le méropénème,  $p = 0,0506$ )(30). Par ailleurs, l'association ceftolozane-tazobactam comparée à ceftazidime-avibactam avait une meilleure sensibilité vis-à-vis des souches de *P.aeruginosa* présentant des résistances aux  $\beta$ -lactamines (31). Plusieurs autres travaux de ce genre ont été menés avec des résultats similaires (32). La principale limite de ces études est que le pourcentage de souches sensibles à une molécule ne tient pas compte des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne permet donc pas de préjuger de l'efficacité de ladite molécule en conditions cliniques. Ce pourcentage est essentiellement le reflet d'une écologie locale modulée par les pratiques habituelles de traitement.

Concernant les études cliniques, elles portent pour la plupart sur des populations de patients présentant une bactériémie à *P.aeruginosa* (**tableau 3**). Il existe une hétérogénéité des molécules comparées et des biais méthodologiques liés au design de ces études. Aucune molécule ne se distingue par rapport aux autres quant à une meilleure efficacité anti-*Pseudomonas aeruginosa* hormis pipéracilline-tazobactam chez les patients présentant une neutropénie fébrile (33)(34)(35)(36).

Tableau 2 : Etudes sur l'efficacité in vitro des antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa*.

Références	Publication	Nombre d'isolats	Antibiotiques testés	Technique	Résultats
(29)	1993	367	Imipénème Ceftazidime Ceftriaxone Cefotaxime Céfépime Pipéracilline Gentamycine Ciprofloxacine	Microdilution	<i>Pourcentage de souches sensibles</i>  Imipénème (92,1%) Ceftazidime (86,4%) Céfépime (82,5%)
(30)	2017	309 <sup>a</sup>	Ceftolozane-tazobactam Ceftazidime-avibactam	Microdilution	<i>Pourcentage de souches sensibles parmi celle résistantes à la ceftazidime et au céfépime</i>  Ceftolozane-tazobactam (50,3%) Ceftazidime-avibactam (30,3%)
(32)	1996	Souche 27853 de <i>P. aeruginosa</i>	Imipénème Méropénème	Microdilution	<i>Taux de bactériémie à la première heure<sup>b</sup></i> Imipénème : 4.9 (0.8–5.6) Méropénème : 1.9 (1.3–5.7)  <i>Temps en heure de bactériémie de 99,9% des colonies<sup>b</sup></i> Imipénème : 5.5 (3.0–6.0) Méropénème : 5.0 (4.5–10.0)

*a* : Souches résistantes à  $\geq 1$  bêtalactamine (pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème ou imipénème).

*b* : Pour un même ratio concentration/CMI

Tableau 3 : Etudes cliniques sur l'efficacité des antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa*.

Références	Publication	Design D'étude	Effectif	Population	Antibiotiques testés	Critères de jugement	Résultats
(33)	2019	Rétrospective	102	Bactériémie ou pneumopathie et clairance créatinine > 130 ml/min	Céfépime Pipéracilline-tazobactam	Guérison clinique	91.7% vs. 74.2%, p = 0,039
(34)	2015	Rétrospective	103	Bactériémie avec ou sans localisations secondaires	Méropénème (A) Pipéracilline-tazobactam (B) Ceftazidime (C)	Mortalité à 30 jours	21% <sup>A</sup> vs 36% <sup>B</sup> vs 20% <sup>C</sup> , p = 0,23
(35)	2019	Rétrospective	767	Bactériémie	Carbapénème (D) Pipéracilline-tazobactam (E) Ceftazidime (F)	Mortalité à 30 jours	20% <sup>D</sup> vs 16% <sup>E</sup> vs 17,4% <sup>F</sup> , p = 0,483
(36)	2015	Métanalyse (44 études)	3471 <sup>e</sup> 1669 <sup>c</sup> 2861 <sup>d</sup> 1314 <sup>b</sup>	Neutropénie fébrile	Céfépime (G) Ceftazidime (H) Carbapénème (I) Pipéracilline-tazobactam (J)	Mortalité à 30 jours	RR :1,39(1,04-1,86), p = 0,49 <sup>G</sup> RR :1,10(0,66-1,84), p = 0,22 <sup>H</sup> RR :1,16(0,87-1,55), p = 0,73 <sup>I</sup> RR : 0,56(0,34-0,92), p = 0,02 <sup>J</sup>

### Quelle molécule favorise l'essor de résistances ?

Il a été montré une surexpression de MexA (avec traduction clinique) statistiquement associée à une exposition à la ciprofloxacine ou au méropénème chez les patients présentant une pneumopathie nosocomiale à *P.aeruginosa* (37).

Dans une autre étude, l'exposition à l'imipénème était significativement associée à l'émergence de résistance de *P.aeruginosa* à l'imipénème mais aussi à la ciprofloxacine, à la ceftazidime ou à la pipéracilline avec ou sans inhibiteur (hazard ratio =2,8). Lors d'une exposition à l'imipénème, le risque relatif de développement de résistance à l'imipénème pour une souche était de 44 (p = 0,001). Ce risque relatif était de 9,2 pour la



ciprofloxacine ( $p=0,04$ ), de 5,2 ( $p = 0,01$ ) pour la pipéracilline (avec ou sans inhibiteur) et de 0,8 ( $p = 0,7$ ) pour la ceftazidime. Le site de l'infection n'était pas un facteur associé à une majoration du risque d'émergence de résistance. Par ailleurs, les combinaisons d'antibiotiques comportant un aminoside n'étaient pas associées à un risque moindre ou majoré de résistance, [HR = 1,3 (0,6 – 2,7  $p = 0,6$ )](38).

Les carbapénèmes et notamment l'imipénème de même que la ciprofloxacine se distinguent donc comme étant les molécules favorisant l'émergence de mutants résistants chez *Pseudomonas aeruginosa*.

### Intérêt des combinaisons d'antibiotiques anti- *P.aeruginosa* ?

L'association d'antibiotiques est supposée avoir l'avantage de créer une synergie antibactérienne ou de prévenir l'émergence de résistances.

L'effet synergique des associations est démontré *in vitro*. Une bactéricidie renforcée et durable dans le temps (à 24 heures) contre *Pseudomonas aeruginosa* a été démontrée avec l'association d'une  $\beta$ -lactamine (pipéracilline-tazobactam ou céfépime) avec de la gentamicine ou de la ciprofloxacine ou de la lévofloxacine. Le délai de bactéricidie était statistiquement et significativement plus court lors de l'association comportant un aminoside versus une fluoroquinolone (4,9h vs 8,8h,  $p = 0,0124$ ). Cette étude retrouvait également un effet protecteur de l'association sur le risque d'émergence de résistance comparée à la monothérapie avec une  $\beta$ -lactamine (39). Mais cet effet protecteur n'était pas retrouvé dans une autre étude dans laquelle la combinaison d'imipénème et de netilmicine n'avait pas démontré d'efficacité sur la prévention de l'émergence de résistances comparativement à un traitement par imipénème en monothérapie (40). Des conclusions formelles ne peuvent donc pas être tirées sur l'effet des combinaisons d'antibiotiques vis-à-vis de l'émergence de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Par ailleurs, un autre avantage démontré *in vitro* des combinaisons d'antibiotiques est l'effet anti-biofilm. C'est par exemple le cas de l'association de tobramycine avec une polymyxine ou avec un macrolide telle que la clarithromycine (41).

### Nouveaux antibiotiques anti-*P.aeruginosa* et stratégies en développement

La perpétuelle adaptation de *P.aeruginosa* aux antibiotiques et le problème majeur que représente la multirésistance sont des challenges qui amènent à de nouvelles innovations thérapeutiques.

De nouveaux antibiotiques comme le céfiderocol (céphalosporine sidérophore) (42) ou de nouvelles associations comme le couplage de méropénème avec vaborbactam sont développés et commercialisés.

Des approches sont envisagées pour l'éradication du biofilm. Ce sont le revêtement des surfaces/dispositifs médicaux par des particules d'argent pour diminuer l'adhérence des bactéries aux surfaces, l'utilisation du

monoxyde d'azote, de déoxyribonucléases (DNase), de peptides antimicrobiens de synthèse ou de bactériophages. D'autres stratégies ciblent plutôt les éléments du quorum sensing (inhibition de la synthèse ou blocage des molécules de signalisation, inactivation des AHL) (13,41,43–47). Enfin, le développement de nano-antibiotiques inhalées sous forme liposomale ou polymérique devrait révolutionner d'ici peu le traitement des infections pulmonaires chroniques à *P.aeruginosa*. Autant de pistes en cours de développement pour l'avenir sans oublier les stratégies de photothérapie (48) et de phytothérapie qui sont également évaluées. Enfin, le développement de vaccins prophylactiques ou curatifs fait l'objet de nombreuses recherches. Les cibles bactériennes identifiées sont nombreuses et comportent notamment l'antigène O du LPS, le flagelle, les pili de type IV et OprF. Les recherches sont complexifiées par l'hétérogénéité des populations cibles (mucoviscidose, BPCO, neutropénique post-chimiothérapie) nécessitant la mise au point d'un vaccin stimulant de nombreuses voies d'activation immunitaire diversement débilitées chez ces patients. Des essais réalisés sur l'animal ont montré des résultats encourageants pour l'immunisation par voie muqueuse (49,50). La mise au point de vaccin anti-*Pseudomonas aeruginosa* est un véritable challenge pour les décennies à venir.

### Recommandations de traitement

Les recommandations 2019 de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), de l'HAS (Haute Autorité de Santé) et de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française) pour la prise en charge des infections à *P.aeruginosa* préconisent que le choix de la  $\beta$ -lactamine doit dépendre des données épidémiologiques locales, des données microbiologiques disponibles pour le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. Le traitement probabiliste doit éviter dans la mesure du possible, le recours à l'usage d'une molécule précédemment utilisée chez le patient dans le mois écoulé. L'usage des associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam en traitement probabiliste n'est pas recommandé. Enfin, la bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme, est recommandée en cas d'infection avec des signes de gravité (51).

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive des cas de pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* survenus au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, au Centre Hospitalier Universitaire de Besançon et au Centre Hospitalier Andrée Rosemon (CHAR) de Cayenne. Tous les patients ayant présenté une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* entre le 01 /01/2010 et le 31/12/2018 ont été recensés à

partir des données de la base de codage. Le code de recherche utilisé était J151 en diagnostic principal ou secondaire.

### POPULATION ET CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients étaient inclus, quels que soient leur âge et sexe, s'ils présentaient un ou plusieurs signes cliniques de pneumopathie associés un foyer radiologique. Les signes cliniques de pneumopathie retenus étaient la toux sèche ou avec expectorations, la dyspnée, la fièvre (température corporelle excédant 38°C), la désaturation (saturation à l'oxymètre de pouls inférieure à 95% ou nécessité d'oxygénothérapie), l'hémoptysie, la douleur thoracique. La preuve microbiologique d'une infection respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* était retenue sur la base d'un prélèvement respiratoire respectant les critères communément admis de qualité et positif à seuil significatif ou d'une hémoculture positive en l'absence de signes d'infection de sites autres que pulmonaire. Les seuils de positivité pour l'examen cytobactériologique des crachats, l'aspiration endotrachéale ou la fibroaspiration, le lavage broncho-alvéolaire et le brossage bronchique protégé étaient respectivement  $10^7$  CFU/ml,  $10^5$  CFU/ml,  $10^4$  CFU/ml et  $10^3$  CFU/ml.

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils présentaient des critères en faveur d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), d'une pneumopathie nosocomiale (PN) ou d'une pneumopathie associée aux soins (PAS). Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique était définie comme toute pneumopathie survenant après 48 heures de ventilation mécanique invasive ou non. Une pneumopathie nosocomiale était définie comme une pneumopathie survenant au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital, en l'absence de signes précurseurs lors de l'admission. Enfin, les pneumopathies associées aux soins étaient définies comme tout épisode survenant dans les 90 jours suivant une hospitalisation d'au moins 48 heures, ou survenant chez un patient institutionnalisé en maison de retraite, de long séjour, autres centres de soins, ou chez un patient dialysé ou bénéficiant d'une antibiothérapie intraveineuse ou d'une chimiothérapie dans les 30 jours précédents ou d'un support transfusionnel récurrent.

De même, les patients porteurs de matériel intra-trachéal ou intra-bronchique, trachéostomisés ou trachéotomisés ou suivis pour une mucoviscidose ou quelque autre maladie respiratoire chronique connue au moment de l'épisode n'étaient pas inclus dans l'étude.

### RECUEIL DES DONNEES

Les données étaient extraites du dossier informatisé et du dossier matériel du patient.

Pour chaque patient, étaient recueillis les paramètres vitaux et anthropométriques, les données de présentation clinique, biologique, microbiologique et radiologique, et les données sur les comorbidités associées. La présence

de facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* tels que décrits dans la littérature était également recueillis. Les données relatives aux modalités du traitement antibiotique probabiliste et après documentation étaient également recueillies.

### PARAMETRES VITAUX ET DONNEES CLINIQUES

La fièvre et l'hypothermie étaient définies respectivement comme toute température corporelle thermométrique supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C quel que soit le site de prise. La désaturation était définie comme une valeur de SpO<sub>2</sub> < 95% lors de la prise par oxymètre de pouls. L'instabilité hémodynamique était définie par une tension artérielle systolique inférieure à 90mmHg, une tension artérielle diastolique inférieure à 50 mmHg ou une tension artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg. En sus de ces paramètres, la présence de dyspnée, de toux, d'expectorations, d'hémoptysie ou de douleurs thoraciques étaient recueillies.

### DONNEES BIOLOGIQUES ET MICROBIOLOGIQUES

Pour chaque patient, la technique du prélèvement respiratoire ayant permis d'établir la documentation microbiologique était recueillie de même que les données microbiologiques de la souche de *P.aeruginosa* isolée et les germes autres retrouvés sur le prélèvement. Il était également recueilli les données sur la présence de co-infections autres que pulmonaire à condition qu'elles aient été établies dans les 48 heures précédentes ou suivantes le diagnostic microbiologique respiratoire.

En outre, il était recueilli les paramètres biologiques intéressant la numération formule sanguine, l'ionogramme sanguin, la fonction rénale (urée et créatinine) et le bilan hépatique, la protéine C-réactive (CRP), la procalcitonine (PCT), l'albumine et les données de gazométrie artérielle.

### DONNEES RADIOLOGIQUES

Les anomalies observées sur les clichés de radiographie standard étaient classées en syndromes radiologiques communément admis. Le syndrome alvéolaire était défini par une opacité systématisée lobaire ou segmentaire ou en ailes de papillon, présentant ou non des limites floues, une tendance à la confluence ou un bronchogramme aérique. Le syndrome interstitiel était défini par la présence de lignes de Kerley de type A, B, C ou D et le syndrome cavitaires par la présence d'une opacité nodulaire ou d'une masse excavée.

Les anomalies scannographiques observées étaient classées en syndrome alvéolaire ou syndrome cavitaires s'ils répondaient aux définitions sus-jacentes. Le syndrome interstitiel était défini par la présence de verre dépoli, d'infiltrats réticulo—nodulaires, de nodules ou micronodules, de rayons de miel ou nids d'abeilles.

La latéralité et le lobe concerné par les lésions étaient également recueillis.

### DONNEES SUR L'ANTIBIOTHERAPIE

Les données relatives au traitement probabiliste et à l'antibiothérapie adaptée étaient recueillies. L'antibiothérapie probabiliste était considérée comme appropriée s'il s'agissait d'une molécule incluant habituellement dans son spectre d'activité *P.aeruginosa*, indépendamment du profil de résistance de la souche du *Pseudomonas aeruginosa* par la suite identifié sur les données de l'antibiogramme. Ainsi, était admis qu'une antibiothérapie probabiliste par céfépime, ceftazidime, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, aztréonam, ciprofloxacine, carbapénèmes (hors ertapénème) et amikacine était une antibiothérapie probabiliste appropriée.

### AUTRES DONNEES RECUEILLIES

La mortalité à 30 jours était rapportée.

Un patient était considéré comme guéri, en l'absence de décès, et s'il présentait une résolution partielle ou totale de la symptomatologie, rapporté au traitement à visée anti *P.aeruginosa*.

La récurrence était affirmée devant un nouvel épisode de pneumopathie, hors PAVM, avec isolement d'un *Pseudomonas aeruginosa*, quel que soit son profil de résistance.

En outre, les comorbidités antérieurement connues dont le statut tabagique ont été recueillies. Les facteurs de risque d'acquisition de pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa* recherchés étaient une hospitalisation de plus de 48 heures dans les 90 jours précédents, l'antibiothérapie récente, les antécédents d'infection/colonisation à *P.aeruginosa* ou une maladie respiratoire à risque (6,52–56).

### ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives sont rapportées sous forme d'effectif et de pourcentage (n, %). Les variables quantitatives sont rapportées en valeur numérique et arrondies à la première décimale. Les variables quantitatives sont rapportées sous forme de médiane et d'intervalles des extrêmes ou de moyenne et déviations standards.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et le test de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives d'intérêt. Une analyse univariée a été réalisée pour le statut mono ou polymicrobien de la pneumopathie et la mortalité à 30 jours. Les analyses ont été rendues significatives pour une valeur de  $p < 0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Medistica. *pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications*. 2019.

## RESULTATS

Respectivement, 778, 251 et 114 patients ont été identifiés par le code J151 à l'issue de la recherche dans la base de codage des CHU de Dijon et Besançon et au CHAR, soit un total de 1143 patients. Soixante-quatre patients correspondaient à des erreurs de codage (pneumopathies à autres germes -*Stenotrophomonas maltophilia* notamment - ou diagnostics autres) et n'ont pas été inclus. Quarante-sept patients présentaient une infection à *P.aeruginosa* d'un site autre que respiratoire et n'ont également pas été inclus. Il s'agissait d'infections urinaires, de la peau et des tissus mous, de bactériémies, d'infections des cavités sinusiennes, de pièces opératoires digestives et pour l'un des patients, d'une coproculture positive à *P.aeruginosa*. De même, les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie d'épreuve par molécules anti-*P.aeruginosa*, les patients présentant une colonisation asymptomatique (découverte fortuite de *P.aeruginosa* lors d'une analyse microbiologique de prélèvements respiratoires sans symptomatologie associée), et ceux ne présentant pas de critères de pneumopathies ont été exclus. Parmi les patients avec une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa*, 363 patients (37,3%) présentaient une PAVM, 178 patients (18,3 %) une pneumopathie nosocomiale et 129 patients (13,2 %) une pneumopathie associée aux soins. Les patients avec des pathologies respiratoires sous-jacentes présentaient en outre, une pneumopathie interstitielle diffuse lymphocytaire, de l'asthme, une bronchiolite oblitérante, des séquelles de tuberculose, des lésions de fibrose pulmonaire, une abestose ou avaient bénéficié de transplantation pulmonaire. Ces 278 patients n'ont également pas été inclus. Enfin, quatre patients n'ont pas été inclus devant un seuil non significatif de *Pseudomonas aeruginosa* sur le prélèvement respiratoire. Dans les quatre cas, les résultats du prélèvement respiratoire avaient été rendus à la demande du service d'hospitalisation du patient.

Vingt-quatre patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus (**figure 3**).

Les données clinico-biologiques, radiologiques et thérapeutiques de ces patients sont consignées dans le **tableau 4**.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (66,7%), avec un âge médian de 71 ans. Aucun des patients ne présentait les facteurs de risque de pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa*. Deux patients présentaient une infection VIH avec un taux de lymphocytes CD4+ à 45/ mm<sup>3</sup> pour l'un et 151/ mm<sup>3</sup> pour l'autre. Leurs charges virales étaient respectivement de 261.000 copies/ml et 22.000 copies/ml. Pour 13/24 patients, un antécédent de tabagisme sévère ou actif était retrouvé.

Le tableau clinique associait le plus souvent une toux (70,8%), une dyspnée (58,3%) et une fièvre (54,2%). La nécessité d'une oxygénothérapie concernait 17/24 patients (70,8%). La modalité la plus fréquente de

l'oxygénothérapie était l'oxygénothérapie standard avec un débit allant de 1,5 à 15 L/min. Une hyponatrémie (sodium < 135 mmol/l) était constatée pour 8/23 patients (34,7%). Le syndrome alvéolaire était la lésion la plus fréquemment retrouvée à la radiographie thoracique chez 14/24 patients (58,4%) et à la tomodensitométrie thoracique pour 9/21 patients (42,8%). Le syndrome cavitairé était la deuxième lésion prédominante. Pour deux patients, un épanchement pleural unilatéral était associé. La présentation initiale s'accompagnait d'une instabilité hémodynamique pour 10/24 patients (41,7%).

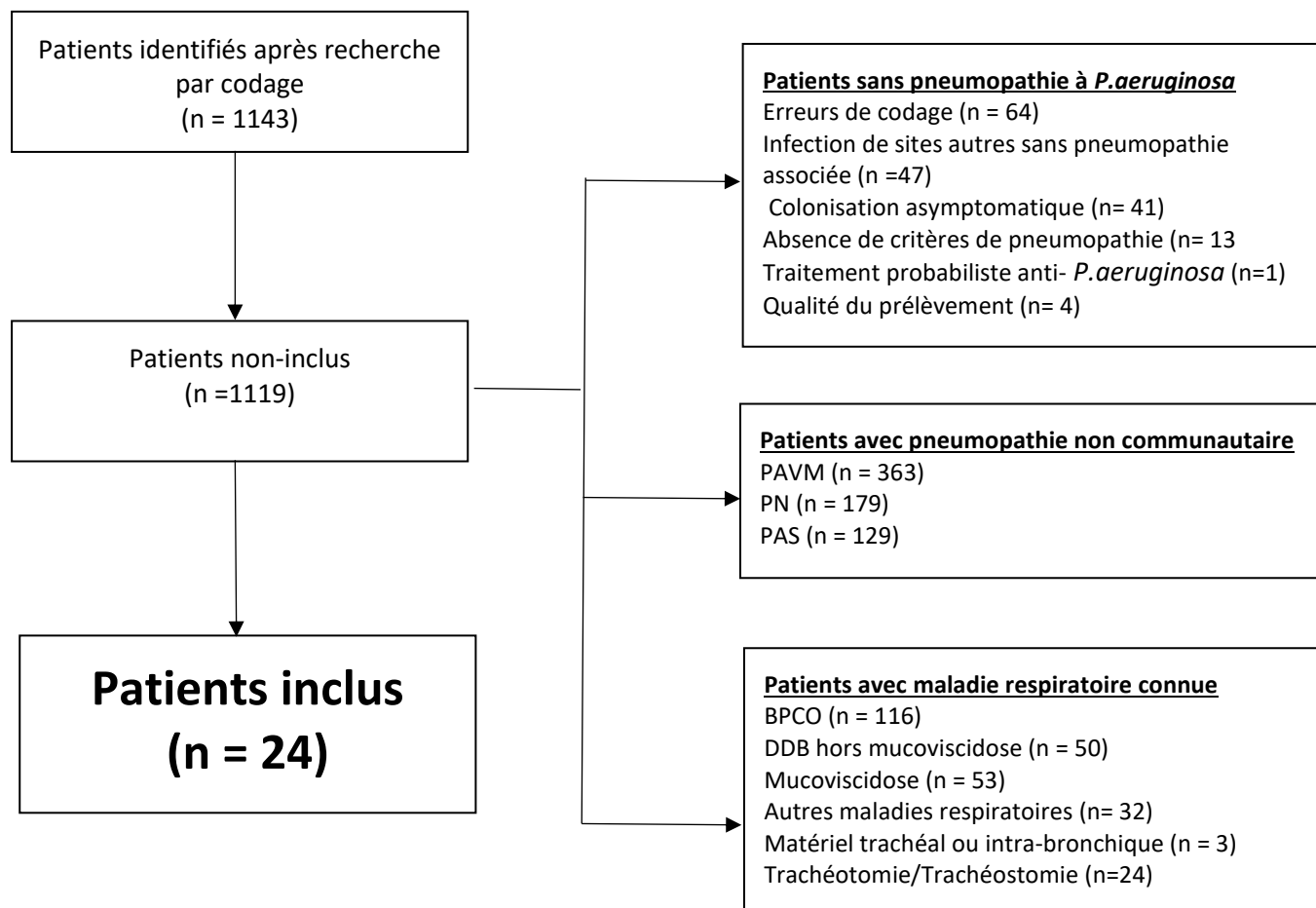
Dès la prise en charge initiale, plus d'un tiers des patients était admis en service de réanimation ou de soins intensifs. Et 4/15 des patients (26,7%) hors services de réanimations ou soins intensifs initialement, y étaient transférés en cours de séjour.

La documentation microbiologique était le plus souvent établie par lavage broncho-alvéolaire pour 14/24 patients (58,3%) et seul 1/24 (4,2%) patients présentait une bactériémie concomitante. Pour 11/24 (45,8%) patients, l'infection était polymicrobienne. Le détail des micro-organismes isolés par patient est consigné dans le **tableau 5**.

L'ensemble des souches de *P.aeruginosa* isolés étaient sensibles à la pipéracilline-tazobactam, au céfépime, à la ceftazidime, aux carbapénèmes hors ertapénème et doripénème et à l'amikacine. Pour 1/24 patients (4,2%), la souche présentait une résistance à la ciprofloxacine. Pour 9/24 (37,5%) patients, le traitement probabiliste débuté à l'admission comportait au moins une molécule anti-*P.aeruginosa*. Cinq de ces neuf patients (55,6%) présentaient une instabilité hémodynamique à l'admission et avaient, pour trois d'entre eux, été admis initialement en service de réanimation ou de soins intensifs. La pipéracilline-tazobactam en monothérapie ou en association était l'antibiothérapie probabiliste appropriée la plus fréquemment administrée (5/9 patients). L'antibiothérapie adaptée était préférentiellement une bithérapie (14/24 patients, 58,3%). La pipéracilline-tazobactam en monothérapie ou en association était la molécule privilégiée pour l'antibiothérapie adaptée chez 11/24 (45,8%) patients. La durée moyenne du traitement était de 12,9 jours. La mortalité à 30 jours était de 16,7% (4 patients) dont deux patients décédés dans les sept premiers jours. La guérison était rapportée pour 20/24 patients (83,3%). Parmi les patients guéris, une récurrence était observée pour 2/22 patients (9%) dans un délai moyen de 469 jours.

Les analyses univariées du caractère mono ou polymicrobien de la pneumopathie et de la mortalité associée sont consignées **tableau 6 et 7**. Aucune variable n'était associée à la survenue d'une pneumopathie mono ou polymicrobienne. En analyse univariée, la mortalité était associée à une durée d'antibiothérapie finale plus courte (7,75 jours versus 13,9 jours,  $p = 0,019$ ).

Figure 3 : Diagramme de flux



BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

DDB = dilatation de bronches

PAS = pneumopathie associée aux soins

PAVM= pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PN = pneumopathie nosocomiale



**Tableau 4 :** Données sociales, clinico-biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients présentant une pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa*

<b>Age</b>	71 (27 – 88)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Masculin	16 (66,7)
Féminin	8 (33,3)
<b>Présentation clinique, n (%)</b>	
Instabilité hémodynamique	10 (41,7)
Fièvre	13 (54,2)
Dyspnée	14 (58,3)
Toux	17 (70,8)
Expectoration	12 (50)
Encombrement bronchique	5 (20,8)
Désaturation	17 (70,8)
Hémoptysie	3 (12,5)
Douleurs thoraciques	3 (12,5)
Oxygéno-requérance	17 (70,8)
<b>Présentation scanographique, n (%)</b>	
Syndrome alvéolaire	9 (37,5)
Syndrome cavitair	6 (28,6)
Syndrome interstitiel	2 (8,3)
Syndrome alvéolo-interstitiel	4 (19)
Epanchement pleural	2 (9,5)
<b>Diagnostic microbiologique, n (%)</b>	
Hémoculture	1 (4,2)
LBA	14 (58,3)
ATP	3 (12,5)
ECBC	4 (16,7)
Fibro-aspiration	2 (8,3)
<b>Profil de sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n (%)</b>	
Pipéracilline-tazobactam	24 (100)
Céfépime	24 (100)
Ceftazidime	24 (100)
Carbapénème hors ertapénème et doripénème	24 (100)
Ciprofloxacine	23 (95,8)
Amikacine	24 (100)
<b>Comorbidités, n (%)</b>	
Diabète	6 (25)
Tabagisme actif	6 (25)
Tabagisme sévère	7 (29,2)
Démence	2 (8,3)
Maladie cérébro-vasculaire	2 (8,3)
Infection VIH	2 (8,3)
Maladie cardiovasculaire	13 (54,2)
Insuffisance rénale chronique	5 (20,8)
Dont dialysé	0 (0)
Greffe d'organe	1 (4,2)
Traitement immunosuppresseur	1 (4,2)
Usage de corticostéroïde	2 (8,3)
<b>Facteurs de risque de pneumopathies communautaires à <i>P.aeruginosa</i>, n (%)</b>	
Hospitalisation de plus de 48 heures dans les 90 jours précédents	0 (0)
Antibiothérapie récente	0 (0)
Antécédents d'infection/colonisation à <i>P.aeruginosa</i>	0 (0)
Maladies respiratoires à risque	0 (0)
<b>Traitement probabiliste appropriée d'emblée, n (%)</b>	9 (37,5)
<b>Molécule du traitement probabiliste, n (%)</b>	
Amoxicilline-acide clavulanique seule ou en association	9 (37,5)
Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération seule ou en association	6 (25)
Pipéracilline-tazobactam seule ou en association	5 (20,8)
Ciprofloxacine seule ou en association	4 (16,7)

<b>Antibiothérapie adaptée, n (%)</b>	
Monothérapie	10 (41,7)
Bithérapie	14 (58,3)
<b>Molécule du traitement adapté</b>	
Pipéracilline—tazobactam seule ou en association	11 (45,8)
Ceftazidime seule ou en association	8 (33,3)
Céfépime seule ou en association	2 (8,3)
Méropénème seul ou en association	2 (8,3)
Ciprofloxacine	1 (4,2)
<b>Durée du traitement adapté en jours</b>	11,5 (5-31)
<b>Evolution, n (%)</b>	
Guérison	20 (83,3)
Récidive	2 (10)
Décès à 30 jours	4 (16,7)

LBA = lavage broncho-alvéolaire

ATP = aspiration trachéale protégée

ECBC = examen cytobactériologique des crachats

**Tableau 5 :** Autres micro-organismes isolés sur le prélèvement ayant permis la documentation de *P.aeruginosa*

Patient	Nature du prélèvement respiratoire	Micro-organismes retrouvés	Quantité du micro-organisme en CFU/ml	Quantité de <i>P.aeruginosa</i> en CFU/ml	Spectre de l'antibiothérapie finale couvrant l'(es) autre(s) micro-organisme(s)
1	ATP	<i>Staphylococcus aureus</i>	< 10 <sup>6</sup>	5.10 <sup>7</sup>	Non
2	LBA	<i>Candida albicans</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup>	Non
3	LBA	Levures non typées	Non rendu	10 <sup>4</sup>	Non
4	Fibroaspiration	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	Oui
5	LBA	<i>Pénicillinium</i>	Non rendu	10 <sup>5</sup>	Non
6	ECBC	<i>Citrobacter freundii</i>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	Oui
7	ECBC	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	Non
8	ECBC	<i>Staphylococcus aureus</i>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>7</sup>	Non
9	LBA	<i>Candida albicans</i>	Non rendu	10 <sup>6</sup>	Non
10	LBA	<i>Serratia marcescens</i>	<10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup>	Oui
11	ATP	<i>Candida albicans</i> <i>Candida kefyr</i>	10 <sup>6</sup> 2.10 <sup>5</sup>	10 <sup>7</sup>	Non

**Tableau 6 :** Facteurs associés avec le caractère mono ou polymicrobien de la pneumopathie à *P. aeruginosa*

	Infection mono-microbienne (n = 13)	Infection polymicrobienne (n = 11)	p
Age	60.0 (±19.9)	66.5 (±17.1)	0.56
Sexe masculin	8 (62%)	8 (73%)	0.68
Maladies cardio-vasculaires	9 (69%)	4 (36%)	0.11
Maladies cérébro-vasculaires	1 (7.7%)	1 (9.1%)	1
Démence	1 (7.7%)	1 (9.1%)	1
Diabète	3 (23%)	3 (27%)	1
Tabagisme actif	3 (23%)	3 (27%)	1
Tabagisme sévère	4 (31%)	3 (27%)	1
Insuffisance rénale chronique	3 (23%)	2 (18%)	1
Greffe d'organe	1 (7.7%)	0 (0%)	1
Infection VIH	1 (7.7%)	1 (9.1%)	1
CRP en mg/l	127 (±109)	206 (±146)	0.2
CRP<50 mg/l	4 (33%)	2 (20%)	0.65

**Tableau 7 :** Facteurs associés avec la mortalité à 30 jours

	Absence de décès (n = 20)	Décès (n = 4)	p
Age	62.1 (±19.5)	67.2 (±14.2)	0.88
Sexe masculin	12 (60%)	4 (100%)	0.26
Maladies cardiovasculaires	9 (45%)	4 (100%)	0.098
Maladies cérébrovasculaires	2 (10%)	0 (0%)	1
Démence	2 (10%)	0 (0%)	1
Diabète	5 (25%)	1 (25%)	1
Tabagisme sévère	6 (30%)	1 (25%)	1
Tabagisme actif	4 (20%)	2 (50%)	0.25
Insuffisance rénale chronique	3 (15%)	2 (50%)	0.18
Greffe d'organe	1 (5%)	0 (0%)	1
Infection VIH	1 (5%)	1 (25%)	0.31
Instabilité hémodynamique	7 (35%)	3 (75%)	0.27
CRP mg/l	176 (±137)	103 (±82.4)	0.33
Infection monomicrobienne	10 (50%)	3 (75%)	0.6
Traitement probabiliste approprié	7 (35%)	2 (50%)	0.61
Monothérapie finale	13 (65%)	1 (25%)	0.27
Durée de l'antibiothérapie en jours	13.9 (±5.51)	7.75 (±2.50)	<b>0.019</b>
Durée de séjour en jours	28.1 (±19.2)	15.8 (±9.91)	0.23

## DISCUSSION

Les pneumopathies communautaires à *P. aeruginosa* sont rares en dehors du milieu hospitalier et de certains terrains spécifiques. En effet, les agents les plus souvent responsables de pneumopathies communautaires aiguës restent *Streptococcus pneumoniae*, les agents intracellulaires tels que *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae* et *Legionella pneumophila* et les virus(57). L'implication de *P.aeruginosa* dans la survenue de pneumopathies en dehors de la réanimation est surtout l'apanage des patients présentant un terrain respiratoire débilisé tel que la BPCO, la mucoviscidose ou les dilatations de bronches (57). L'épidémiologie des pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* est peu connue, faute de réseaux de surveillance. Différentes études font état d'un taux d'incidence compris entre 0,6 et 5,5%, avec des taux d'admission des patients en unités de soins intensifs de 33,8% (58–62). Dernièrement, dans une étude de prévalence multicentrique, *P.aeruginosa* était l'agent étiologique retrouvé dans 4,2% des cas de pneumopathies communautaires, terrains respiratoires compris. Dans cette étude, la prévalence de *P.aeruginosa* variait entre 3,1% et 5,5% en fonction du continent avec une prévalence en Europe de 3,8% (56).

Les pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* se présentent sous la forme d'un tableau aspécifique avec la triade classique (toux, dyspnée et fièvre). L'hémoptyisie observée chez 12,5% des patients est expliquée par le caractère nécrosant de la pneumopathie. Le tableau est d'emblée grave avec une instabilité hémodynamique ou une hypoxémie marquée nécessitant le recours à l'oxygénothérapie voire à la ventilation mécanique. Le syndrome inflammatoire biologique satellite est marqué. L'hyponatrémie est inconstante et n'est jamais sévère. Le mécanisme de l'hyponatrémie dans la pneumopathie n'est pas élucidé. Il pourrait s'agir d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou de l'effet natriurétique direct sur le rein de certaines cytokines (63). L'aspect radiologique le plus commun est celui d'un syndrome alvéolaire mais un aspect cavitairé doit aussi faire évoquer le diagnostic.

Aucun des patients de notre étude ne présentait de facteurs de risque prédisposant à une pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa* tels que retenus par l'IDSA, la SPILF ou ceux figurant dans l'étude épidémiologique de Restrepo *et al.* Il est néanmoins intéressant de constater qu'une proportion non négligeable de patients présentait d'autres facteurs qui aurait pu alerté sur la possibilité d'une infection à *P.aeruginosa*. Deux des patients de l'étude présentaient une infection VIH. Avant l'ère des antirétroviraux, *P.aeruginosa* était responsable de 8 à 25% des pneumopathies communautaires du patient VIH et représentait ainsi la deuxième cause bactérienne après *Streptococcus pneumoniae* (53). Les pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* chez le patient VIH ont été décrites pour les patients présentant un stade avancé de la maladie avec souvent un taux de

lymphocytes CD4+ inférieur à  $50/\text{mm}^3$ , ce qui est le cas des patients de notre étude (64). Le rôle du traitement antirétroviral assez répandu en France de nos jours et son impact sur la restauration immunitaire peut expliquer la faible proportion de patients VIH retrouvée dans notre étude.

Par ailleurs, 13 /24 patients présentaient un antécédent de tabagisme actif ou sevré, sans altération structurelle pulmonaire connue, qui peut expliquer la survenue de la pneumopathie. En effet, il a été montré que le tabagisme modifie le microbiote oral (65) et favorise l'acquisition précoce et la colonisation à germes respiratoires, du genre *Haemophilus* et *Pseudomonas*, des biofilms oraux. Cette colonisation est à l'origine d'une réaction inflammatoire locale plus importante chez le fumeur, qui participe au développement des pathologies inflammatoires buccales et gingivales. Ces conditions favorisent l'essor de population de *P.aeruginosa* oraux pouvant par inhalation aboutir au développement de pneumopathies (66).

Nous attirons l'attention sur l'exposition environnementale, non recherchée pour les patients de l'étude, mais qui devrait l'être de manière systématique. En effet, des cas de pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* avec une source environnementale identifiée ont été rapportés. Ces sources sont souvent des jacuzzis, des spas, des humidificateurs de domicile ou au décours d'une noyade (67–70). Une exposition professionnelle est parfois incriminée (par exemple, exposition professionnelle à des fluides métallurgiques contaminés) (58).

Les recommandations de 2019 de l'IDSA sur la prise en charge des pneumopathies communautaires préconisent l'instauration d'un traitement probabiliste avec une activité anti *Pseudomonas aeruginosa* pour tout patient ayant des antécédents de colonisation à *P.aeruginosa* ou pour les patients présentant une pneumopathie sévère et hospitalisés ou exposés de manière récente (dans les 90 jours) à un traitement antibiotique ou ayant tout autre facteur de risque localement établi (71). Pour la SPILF, la couverture anti *P.aeruginosa* en traitement probabiliste des pneumopathies communautaires doit concerner les patients présentant un tableau grave et ayant des bronchectasies, une mucoviscidose ou des antécédents d'exacerbations de BPCO dues à *P.aeruginosa* (72). Compte tenu de ces recommandations, aucun des patients de notre étude n'aurait été éligible à un traitement probabiliste approprié. Or, il a été montré que la mortalité à 30 jours dans le cadre de pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* était liée à l'administration tardive (au-delà des 48 premières heures) d'une antibiothérapie dont le spectre couvre *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui prédominait dans le groupe de patients ne présentant pas les facteurs de risque identifiés dans ces recommandations (60). Dès lors, il est nécessaire d'élargir les critères permettant de cibler les patients devant bénéficier d'un traitement probabiliste anti-*Pseudomonas aeruginosa*. La prise en compte de critères additionnels (statut tabagique, séropositivité VIH) devant un tableau radiologique de pneumopathie notamment excavée sont à envisager pour l'avenir.

Le diagnostic microbiologique de la pneumopathie à *P.aeruginosa* ne présente pas de difficultés particulières. Mais la présence d'autres germes est fréquente. Elle ne remet pas en cause l'imputabilité de *P.aeruginosa* comme étiologie de la pneumopathie. En effet, parmi les patients dont le prélèvement respiratoire retrouvait plusieurs micro-organismes, 8/11 patients (72,7%) ont présenté une évolution favorable malgré un traitement ne ciblant que *P.aeruginosa*. La présence de *Candida* s'explique par l'interrelation qu'il existe entre ces deux germes. La présence de *Candida*, dans les voies aériennes, favorise la survenue de *P.aeruginosa* qui se sert de *Candida* comme substrat nutritionnel (73). La relation entre *P.aeruginosa* et *S.aureus* est plus complexe. Elle est à la fois compétitrice et symbiotique. Il a été montré que *S.aureus* diminue la phagocytose de *P.aeruginosa* par les polynucléaires neutrophiles permettant la colonisation voire l'infection du milieu par *P.aeruginosa* (74).

Il est intéressant de constater que les pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* sont peu bactériémiques (1/24 patients, 4,2%). Les déterminants favorisant la bactériémie associée aux pneumopathies à *P.aeruginosa* ne sont pas tous clairement élucidés. Il est certain que la mise en jeu d'ExoS, de LasB, du SSTT mais aussi du système de sécrétion de type II, en neutralisant le système immunitaire et en créant des lésions épithéliales et endothéliales, participent à l'invasion et à la dissémination sanguine de la bactérie (75).

L'ensemble des souches isolées chez les patients de notre étude présentaient un profil sauvage à l'exception de la souche d'un patient présentant une résistance isolée à la ciprofloxacine. La multi-sensibilité des souches dans le cadre des pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* du patient sans antécédents respiratoires, est aussi constatée dans de nombreux autres cas rapportés dans la littérature (58,59,68,69,76). La large multi-sensibilité des souches observée dans le cadre de pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* est cohérente avec le fait que les facteurs de risque prédisposant aux souches résistantes sont essentiellement la ventilation mécanique, l'usage préalable d'antibiotiques avec en première ligne les carbapénèmes et les fluoroquinolones, la durée du séjour hospitalier et notamment en unités de soins intensifs et certaines comorbidités comme le diabète et la BPCO (52). Les cas de pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* MDR ou toto-résistants sont minoritaires. Leur prévalence variait entre 0% (en Océanie) et 2,3% (en Afrique) dans une étude épidémiologique. Elle était de 0,9% en Europe. Aucune pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa* de souche toto résistante n'était observée dans cette étude (56).

Dans notre observation, la bithérapie anti-*Pseudomonas aeruginosa* était l'option privilégiée pour l'antibiothérapie finale. Néanmoins, la supériorité de la bithérapie par rapport à une monothérapie bien conduite n'est pas démontrée en termes de mortalité de toute cause, d'échec bactériologique, de rechute, de réinfection ou d'émergence de résistances. Elle expose néanmoins les patients à un surrisque d'effets indésirables et notamment à la néphrotoxicité lors de l'association d'une  $\beta$ -lactamine et d'un aminoside (77,78). Ce qui est par contre démontré, est que la mortalité à 30 jours des infections à *P.aeruginosa* est essentiellement associée à l'absence de traitement probabiliste approprié (79–81). Et, l'association de plusieurs antibiotiques permet d'optimiser les chances d'une antibiothérapie probabiliste appropriée notamment en cas de souches multi-résistantes (80). Compte tenu de la large multi-sensibilité des souches retrouvées lors des pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa*, il n'y a pas d'intérêt à mener une bithérapie. Tout ceci va dans le sens des dernières recommandations pour la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa* qui ne préconisent la bithérapie probabiliste qu'en cas d'infections graves. A réception de l'antibiogramme, la poursuite d'une bithérapie active sur *P.aeruginosa* n'étant plus recommandée sauf dans certaines situations cliniques ou microbiologiques particulières (51).

Les patients traités sept jours ou moins avaient une mortalité plus importante que ceux traités plus de sept jours. Notre observation peut s'expliquer par une mortalité précoce des patients concernés. Elle peut également être le fait d'une durée insuffisante de traitement dans une situation avec de forts inocula (pneumopathie excavée/abcédée).

La mortalité globale des pneumopathies aiguës communautaires est estimée à 5% (82). Lorsqu'elles sont dues à *P.aeruginosa*, elles peuvent être plus sévères et s'accompagner d'une mortalité accrue. Une mortalité à 30 jours de 16,7% était retrouvée dans notre étude et est similaire à celle retrouvée dans une autre étude dans laquelle elle était de 17,1% (60). Près de deux tiers des patients avaient nécessité un séjour en réanimation ou service de soins intensifs corroborant la sévérité de l'atteinte. Ceci souligne la nécessité d'un diagnostic précoce pour une prise en charge appropriée des patients sans antécédents respiratoires présentant une pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa*.

## CONCLUSION

*Pseudomonas aeruginosa* est considérée comme étant une bactérie opportuniste associée aux infections nosocomiales et aux soins. Cependant d'authentiques pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* peuvent

survenir chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque spécifiques. Notre étude est à ce jour, la première cohorte de cette ampleur à décrire les caractéristiques et le profil de patients sans maladies respiratoires chroniques ayant présenté une pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa*. Alors que la mortalité conséquente qui y est associée nécessite un repérage précoce par les cliniciens des patients potentiellement concernés lors de la prise en charge initiale, l'absence de ces facteurs de risques usuels chez ces patients rend difficile l'évocation du diagnostic. L'existence d'une infection par le VIH non contrôlée et d'un tabagisme chronique actif ou sévère peuvent être des éléments d'orientation. La présentation clinique est aspécifique mais la présence d'un syndrome radiologique cavitaires doit faire évoquer ce diagnostic. Sur le plan thérapeutique, il n'y a pas d'intérêt d'une bithérapie car les souches impliquées sont le plus souvent multi-sensibles et qu'elle n'est pas associée à un meilleur pronostic des patients. Malgré les limites inhérentes à une mortalité précoce importante, il semble qu'une durée d'antibiothérapie de sept jours soit insuffisante et qu'une durée d'antibiothérapie de 14 jours puisse être licite pour traiter les pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa*.



## THESE SOUTENUE PAR Mme AHOUANSON Nelly Iadine Fumy

### CONCLUSIONS

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie principalement mise en cause lors d'infections d'origine nosocomiale. Son implication en pathologie communautaire est surtout reconnue lors d'infections cutanées. Aussi, les atteintes respiratoires liées à *Pseudomonas aeruginosa* concernent habituellement une population bien déterminée qui est celle des patients présentant une mucoviscidose, des dilatations de bronches d'autres causes, une bronchopneumopathie obstructive chronique ou plus largement une maladie respiratoire chronique.

Bien que rare, les pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* sont grevées d'un pronostic sombre avec un taux de mortalité rapportée dans la littérature pouvant atteindre 20 à 30%.

Nous nous sommes donc intéressés aux pneumopathies communautaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients ne présentant pas de maladies respiratoires antérieures afin de décrire le profil de ces patients et les caractéristiques de cette entité.

A partir des registres de codage des centres hospitalo-universitaire de Dijon, de Besançon et du centre hospitalier André-Rosemon de Cayenne, nous avons constitué une cohorte de 24 patients sans antécédents pneumologiques connus ayant présenté une pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa*.

Notre étude met en exergue que la présentation clinique des pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa* est aspécifique mais qu'elle se distingue sur le plan radiologique par une fréquence des syndromes cavitaires. Un syndrome inflammatoire marqué et une hyponatrémie satellite complète le tableau. La nécessité d'un ciblage précoce des patients susceptibles de présenter une pneumopathie communautaire à *Pseudomonas aeruginosa* se heurte à la non-exhaustivité des actuels facteurs considérés comme prédisposants et sur lesquels se basent les recommandations pour la mise en place d'un traitement probabiliste à couverture anti-*Pseudomonas aeruginosa*. Le constat d'une large proportion (54,2%) de patients présentant un antécédent de tabagisme actif ou sevré de même que la séropositivité VIH amène à suggérer la prise en compte de ces facteurs pour permettre une identification plus large des patients à risque.

Aussi, nous avons observé dans notre cohorte une multi-sensibilité de la quasi-totalité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées. Le seul avantage actuellement démontré de l'intérêt d'une bithérapie anti-

*Pseudomonas aeruginosa* est que la mortalité à 30 jours des infections à *P.aeruginosa* est essentiellement associée à l'absence de traitement probabiliste approprié. Compte tenu de notre observation (large multisensibilité des souches), il n'y a pas d'intérêt d'une bi-antibiothérapie lors de la prise en charge des pneumopathies communautaires à *Pseudomonas aeruginosa*.

Enfin, les patients traités sept jours ou moins présentent une mortalité à 30 jours plus importante que ceux traités plus de sept jours. Sous réserve d'études de plus grande envergure, une durée de traitement prolongée lors des pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* pourrait alors se discuter.

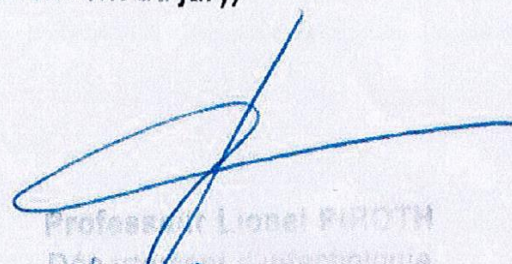
Le Président du jury,

Vu et permis d'imprimer

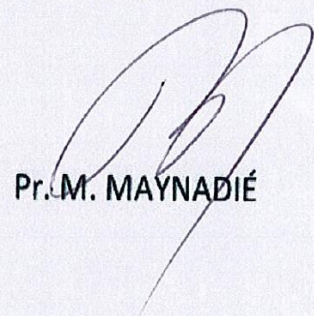
Dijon, le 15 Septembre 2020

Le Doyen

Pr.



Professeur Lionel PIROTH  
Doyen de la Faculté de Médecine  
CHU DIJON BOURGOGNE  
RPPS 10003466802



Pr. M. MAYNADIÉ

## REFERENCES

1. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J-D. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. EMC - Maladies infectieuses. févr 2013;10(1):1-18.
2. Vasil ML. *Pseudomonas aeruginosa*: Biology, mechanisms of virulence, epidemiology. The Journal of Pediatrics. mai 1986;108(5):800-5.
3. Iglewski BH. *Pseudomonas*. In: Baron S, éditeur. Medical Microbiology [Internet]. 4th éd. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8326/>
4. Slekovec C, Plantin J, Cholley P, Thouverez M, Talon D, Bertrand X, et al. Tracking Down Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in a Wastewater Network. Rohde H, éditeur. PLoS ONE. 19 déc 2012;7(12):e49300.
5. Leibovitz A, Dan M, Zinger J, Carmeli Y, Habor B, Segal R. *Pseudomonas aeruginosa* and the Oropharyngeal Ecosystem of Tube-Fed Patients. Emerg Infect Dis. août 2003;9(8):956-9.
6. Cabrolier N, Lafolie J, Bertrand X. Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*. Journal des Anti-infectieux. mars 2014;16(1):8-12.
7. Berrouane YF, McNutt LA, Buschelman BJ, Rhomberg PR, Sanford MD, Hollis RJ, et al. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. Clin Infect Dis. déc 2000;31(6):1331-7.
8. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, et al. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. The Journal of Pediatrics. août 1987;111(2):212-6.
9. Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, Rogues A-M, Fiore M, Szajner S, et al. Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. Médecine et Maladies Infectieuses. févr 2006;36(2):99-104.
10. Chaker H. Régulation de l'adaptation de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* à son hôte : implication des métabolites du tryptophane [Internet] [phdthesis]. Université de Grenoble; 2012 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00682876>
11. Pereira SG, Rosa AC, Cardoso O. Virulence factors as predictive tools for drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Virulence. 2015;6(7):679-83.
12. Guery B, Kipnis E, Béraud G, Faure K. Pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* : aspects thérapeutiques. :11.
13. Ruimy R, Andremont A. Quorum-sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* : mécanisme moléculaire, impact clinique, et inhibition. Réanimation. mai 2004;13(3):176-84.
14. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. :270.

15. Gellen-Dautremer J. Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. Mise au point. *Antibiotiques*. 1 juin 2010;12(2):75-81.
16. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 12 juill 2006;28(5):974-9.
17. Gallaher C, Norman J, Singh A, Sanderson F. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* meningitis. *BMJ Case Reports*. 19 oct 2017;bcr-2017-221839.
18. Chuang C-H, Janapatla RP, Wang Y-H, Chang H-J, Huang Y-C, Lin T-Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-associated Diarrheal Diseases in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. déc 2017;36(12):1119–1123.
19. Chen W-H, Chiu C-H, Huang C-H, Lin C-H, Sun J-H, Huang Y-Y, et al. Pyogenic liver abscess caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical analysis of 20 cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1 déc 2011;43(11-12):877-82.
20. Reyes MP, Ali A, Mendes RE, Biedenbach DJ. Resurgence of *Pseudomonas* Endocarditis in Detroit, 2006-2008: *Medicine*. sept 2009;88(5):294-301.
21. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res*. oct 2013;99(6):653-8.
22. Michel-Briand Y. Les plasmides de résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 1983;13(6, Part 2):396-401.
23. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J-D, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. sept 2011;2011(435):49-62.
24. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. :110.
25. Mœsch C, Buxeraud J. Généralités sur les antiseptiques. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2017;56(568):1-3.
26. Sutton L, Jacoby GA. Plasmid-Determined Resistance to Hexachlorophene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 avr 1978;13(4):634-6.
27. Jacoby GA. Properties of an R Plasmid in *Pseudomonas aeruginosa* Producing Amikacin (BB-K8), Butirosin, Kanamycin, Tobramycin, and Sisomicin Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 déc 1974;6(6):807-10.
28. Maris P. Résistance aux antiseptiques et aux antibiotiques de 700 souches bactériennes à Gram négatif. :14.
29. Thornsberry C, Cheung Yee Y. Comparative activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the united states, measured by two methods. *The American Journal of Medicine*. juin 1996;100(6):26S-38S.
30. White R, Friedrich L, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 1996;40(4):904-8.

31. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2017;61(12):e01858-17, e01858-17.
32. Iaconis JP, Pitkin DH, Sheikh W, Nadler HL. Comparison of Antibacterial Activities of Meropenem and Six Other Antimicrobials Against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from North American Studies and Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases.* 1 févr 1997;24(Supplement 2):S191-6.
33. Gerlach AT, Wenzler E, Hunt LN, Bazan JA, Bauer KA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic predictions and clinical outcomes of patients with augmented renal clearance and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and/or pneumonia treated with extended infusion cefepime versus extended infusion piperacillin/tazobactam. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2019;9(3):138-43.
34. Kwee F, Walker SAN, Elligsen M, Palmay L, Simor A, Daneman N. Outcomes in Documented *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia Treated with Intermittent IV Infusion of Ceftazidime, Meropenem, or Piperacillin–Tazobactam: A Retrospective Study. *CJHP [Internet].* 7 oct 2015 [cité 17 mai 2020];68(5). Disponible sur: <http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1485>
35. Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study. *Clinical Infectious Diseases.* 17 juill 2019;ciz668.
36. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 10 nov 2010 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005197.pub3>
37. Riou M, Avrain L, Carbonnelle S, El Garch F, Pirnay J-P, De Vos D, et al. Increase of efflux-mediated resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during antibiotic treatment in patients suffering from nosocomial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents.* janv 2016;47(1):77-83.
38. 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.* 1 juin 1999;43(6):1379-82.
39. Burgess DS, Nathisuwan S. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* sept 2002;44(1):35-41.
40. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1994;38(6):1309-13.
41. Taylor PK, Yeung ATY, Hancock REW. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *Journal of Biotechnology.* déc 2014;191:121-30.
42. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 10 oct 2016;AAC.01405-16.

43. Imperi F, Fiscarelli EV, Visaggio D, Leoni L, Visca P. Activity and Impact on Resistance Development of Two Antivirulence Fluoropyrimidine Drugs in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. 11 mars 2019;9:49.
44. Orlandi VT, Bolognese F, Rolando B, Guglielmo S, Lazzarato L, Fruttero R. Anti-*Pseudomonas* activity of 3-nitro-4-phenylfuroxan. *Microbiology*. 1 déc 2018;164(12):1557-66.
45. Oechslin F, Piccardi P, Mancini S, Gabard J, Moreillon P, Entenza JM, et al. Synergistic interaction between phage therapy and antibiotics clears *Pseudomonas aeruginosa* infection in endocarditis and reduces virulence. *INFDIS*. 22 déc 2016;jiw632.
46. Chang RYK, Das T, Manos J, Kutter E, Morales S, Chan H-K. Bacteriophage PEV20 and Ciprofloxacin Combination Treatment Enhances Removal of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Isolated from Cystic Fibrosis and Wound Patients. *AAPS J*. mai 2019;21(3):49.
47. Pires DP, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage Therapy: a Step Forward in the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Goff SP, éditeur. J Virol*. 1 août 2015;89(15):7449-56.
48. Sueoka K, Chikama T, Latief MA, Ko J-A, Kiuchi Y, Sakaguchi T, et al. Time-dependent antimicrobial effect of photodynamic therapy with TONS 504 on *Pseudomonas aeruginosa*. *Lasers Med Sci*. sept 2018;33(7):1455-60.
49. Grimwood K, Kyd JM, Owen SJ, Massa HM, Cripps AW. Vaccination against respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. janv 2015;11(1):14-20.
50. Bianconi I, Alcalá-Franco B, Scarselli M, Dalsass M, Buccato S, Colaprico A, et al. Genome-Based Approach Delivers Vaccine Candidates Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Immunol*. 2018;9:3021.
51. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives)
52. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection*. 1 sept 2006;64(1):7-15.
53. Lynch J, Zhanel G, Clark N. Emergence of Antimicrobial Resistance among *Pseudomonas aeruginosa*: Implications for Therapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. juin 2017;38(03):326-45.
54. Pennington JE, Reynolds HY, Carbone PP. *Pseudomonas pneumonia*. *The American Journal of Medicine*. août 1973;55(2):155-60.
55. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*. avr 2013;67(3):159-73.
56. Restrepo MI, Babu BL, Reyes LF, Chalmers JD, Soni NJ, Sibila O, et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J*. 2018;52(2).



57. Philippart F. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic. Médecine et Maladies Infectieuses. nov 2006;36(11-12):784-802.
58. Campos FPF de, Silva AF, Lopes ACFM de M, Passadore LF, Guida SM, Balabakis AJ, et al. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa*-pneumonia in a previously healthy man occupationally exposed to metalworking fluids. ACR. 2014;4(3):31-7.
59. Kunimasa K, Ishida T, Kimura S, Tanaka M, Kouyama Y, Yamashita S, et al. Successful treatment of fulminant community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* necrotizing pneumonia in a previously healthy young man. Intern Med. 2012;51(17):2473-8.
60. Sibila O, Laserna E, Maselli DJ, Fernandez JF, Mortensen EM, Anzueto A, et al. Risk factors and antibiotic therapy in *P. aeruginosa* community-acquired pneumonia: Risk factors in *P. aeruginosa* CAP. Respirology. mai 2015;20(4):660-6.
61. Fujitani S, Sun H-Y, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia Due to *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. avr 2011;139(4):909-19.
62. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. Am Rev Respir Dis. août 1991;144(2):312-8.
63. Netgen. Manifestations extrapulmonaires des pneumonies d'acquisition communautaire [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-445/Manifestations-extrapulmonaires-des-pneumonies-d-acquisition-communautaire>
64. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. Respirology. mai 2009;14(4):474-85.
65. Yu G, Phillips S, Gail MH, Goedert JJ, Humphrys MS, Ravel J, et al. The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota. Microbiome. déc 2017;5(1):3.
66. Kumar PS, Matthews CR, Joshi V, de Jager M, Aspiras M. Tobacco Smoking Affects Bacterial Acquisition and Colonization in Oral Biofilms. Morrison RP, éditeur. Infect Immun. nov 2011;79(11):4730-8.
67. Passouant O, Hentzien M, Viguier M, Vernet-Garnier V, Bani-Sadr F, Cousson J. Septic shock related to community-acquired pneumonia with ecthyma gangrenosum. Med Mal Infect. juin 2019;49(4):288-9.
68. Crnich CJ, Gordon B, Andes D. Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 1 févr 2003;36(3):e55-57.
69. Huhulescu S, Simon M, Lubnow M, Kaase M, Wewalka G, Pietzka AT, et al. Fatal *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in a previously healthy woman was most likely associated with a contaminated hot tub. Infection. juin 2011;39(3):265-9.
70. Yamawaki S, Nakashima K, Suzuki F, Otsuki A, Watanabe J, Takai M, et al. Rice-Field Drowning-Associated Pneumonia in which *Pseudomonas* spp., *Aspergillus fumigatus*, and *Cunninghamella* sp. Are Isolated. Internal Medicine. 2016;55(7):825-9.
71. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 1 oct 2019;200(7):e45-67.

72. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine et Maladies Infectieuses. mai 2011;41(5):221-8.
73. Ader F, Faure K, Guery B, Nseir S. Interaction de *Pseudomonas aeruginosa* avec *Candida albicans* dans les voies respiratoires: de la physiopathologie à une perspective thérapeutique. Pathologie Biologie. mai 2008;56(3):164-9.
74. Limoli DH, Hoffman LR. Help, hinder, hide and harm: what can we learn from the interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* during respiratory infections? Thorax. 2019;74(7):684-92.
75. Berube BJ, Rangel SM, Hauser AR. *Pseudomonas aeruginosa*: breaking down barriers. Curr Genet. févr 2016;62(1):109-13.
76. Wang T, Hou Y, Wang R. A case report of community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia complicated with MODS in a previously healthy patient and related literature review. BMC Infect Dis. 8 févr 2019;19(1):130.
77. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 7 janv 2014;(1):CD003344.
78. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 20 mars 2004;328(7441):668.
79. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Drugs. 2007;67(3):351-68.
80. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. avr 2005;49(4):1306-11.
81. Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Infectious Diseases. 4 mai 2017;49(5):396-404.
82. Sollet J-P, Legall C. Pneumonies communautaires graves de l'adulte. EMC - Anesthésie-Réanimation. juill 2005;2(3):141-66.



**TITRE DE LA THESE : PROFIL ET CARACTERISTIQUES DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA CHEZ LES PATIENTS SANS MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES**

**AUTEUR :** AHOANSOU NELLY IADINE FUMY

**RESUME :**

Rationnel

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif le plus souvent impliquée dans des atteintes nosocomiales chez des patients immunodéprimés. En 2017, elle était retrouvée comme le quatrième agent étiologique d'infections nosocomiales. Sa prévalence chez les patients présentant un terrain respiratoire débilité par la mucoviscidose, des dilatations de bronches d'autres causes ou une broncho-pneumopathie obstructive chronique, est également bien documentée. *P.aeruginosa* est ainsi isolé chez 3 à 18% des patients avec une broncho-pneumopathie chronique obstructive en période d'exacerbation et chez 9 à 74% des patients ayant des dilatations de bronches liées ou non à la mucoviscidose. Les données épidémiologiques des atteintes communautaires relatives à *P.aeruginosa* sont moins bien établies. Il est surtout rapporté des atteintes cutanées. Mais, des diarrhées et des pneumopathies communautaires chez des patients sans terrain respiratoire prédisposant peuvent également survenir. La mortalité de ces pneumopathies communautaires a été estimée à 30% dans une série, et semble similaire à celle des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique.

Objectif

La rareté de l'atteinte dans le champ des infections communautaires chez le patient non immunodéprimé fait le plus souvent évoquer des étiologies autres devant un tableau de pneumopathie. Mais la forte mortalité associée aux pneumopathies communautaires à *P. aeruginosa* justifie une identification précoce des patients atteints, afin de leur proposer une prise en charge adaptée.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique rétrospective reprenant sur huit ans les cas de pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* chez des patients sans antécédents pneumologiques connus.

Mille cent quarante-trois patients issus de la base de codage identifiés par le code de recherche J151 et ayant présenté une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* ont été passés en revue. Les patients présentant des critères en faveur d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, d'une pneumopathie nosocomiale ou d'une pneumopathie associée aux soins de même que les patients trachéotomisés, trachéotomisés ou porteurs de prothèses intra-bronchiques ont été exclus. De même, les patients présentant une comorbidité respiratoire connue ont été également exclus. Vingt-quatre patients sans antécédents pneumologiques connus et répondant aux critères de pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* ont été inclus. Les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques de même que l'évolution de ces patients ont été recueillis et analysés. Les facteurs de risque de pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa* tels que décrits dans les recommandations de l'Infectious Disease Society of America et de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ont également été recherchés chez les patients.

Résultats

La présentation clinique de la pneumopathie est le plus souvent aspécifique chez les 24 patients inclus. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire marqué associé à une hyponatrémie est observé dans plus d'un tiers des cas. La présentation radiologique est commune à celles d'autres pneumopathies communautaires, même si les pneumopathies communautaires liées à *P.aeruginosa* se distinguent par une fréquence plus importante des lésions cavitaires associées (6/21 patients, 28,6%) et une bilatéralité de l'atteinte (12/21, 57,1% des patients).

Le diagnostic microbiologique est établi pour 14/24 patients (58,3%) par la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire. Une bactériémie est retrouvée pour 1/24 patients (4,2%). Des colonisations/co-infections fongiques (à *Candida*) ou bactériennes (à *Staphylococcus aureus* notamment) sont retrouvées pour 11/24 patients (45,8%). La totalité des souches présente un profil de multi-sensibilité à pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, amikacine. Une résistance isolée à la ciprofloxacine est retrouvée pour l'une des souches.

Aucun patient ne présente de facteurs de risque habituel de pneumopathie à *P.aeruginosa*, mais d'autres facteurs tels qu'une séropositivité VIH et le tabagisme actif ou sévère sont identifiés chez respectivement 2/24 patients (8,3%) et 13/24 patients (54,2%). Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste mais elle n'était appropriée que pour 9/24 patients (37,5%). Pour 14/24 patients (58,3%), l'antibiothérapie finale repose sur une bithérapie, la pipéracilline-tazobactam étant la molécule privilégiée (11/24 patients, 45,8%). La mortalité à 30 jours est de 16,7%. Les patients traités durant sept jours ou moins, présentent une mortalité à 30 jours plus importante que ceux traités plus de sept jours.

Conclusion

La présentation clinique des pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* est aspécifique mais sur le plan radiologique, un syndrome cavitaire peut orienter vers le diagnostic. Les facteurs de risque communément associés aux pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* ne permettent l'identification que d'une faible proportion de patients sans comorbidités respiratoires antérieurement connues et qui présentent une pneumopathie communautaire à *P.aeruginosa*. La prise en compte de facteurs tels qu'une séropositivité VIH et le statut tabagique pourraient permettre une identification plus large des patients à risque.

Lors des pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa*, les souches isolées sont le plus souvent multi-sensibles bien qu'une résistance isolée aux fluoroquinolones puisse survenir. Il n'y a, de fait, pas d'intérêt d'une bi-antibiothérapie. Les patients traités sept jours ou moins présentent une mortalité à 30 jours plus importante que ceux traités plus de sept jours. Mais cette constatation semble en lien avec un biais dit du « survivant » dont l'effectif réduit de notre cohorte ne permette de s'affranchir. Ce dernier point nécessite donc confirmation. Une durée de traitement prolongée lors des pneumopathies communautaires à *P.aeruginosa* pourrait alors se discuter.

**MOTS-CLES :** PNEUMOPATHIE, COMMUNAUTAIRE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA