

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 39

**LES INFECTIONS PULMONAIRES À *PSEUDOMONAS*
AERUGINOSA CHEZ LES PATIENTS
MUCOVISCIDOSIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:

PAR

MLLE. SANAA LHAJOUI

Née le 22 JUILLET 1988 à A CASABLANCA

Pharmacienne Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l' Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: *Pseudomonas aeruginosa*– Mucoviscidose - Infection pulmonaire –
Traitement –Prévention.

JURY

Mr. A.GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

Mme. M. CHADLI

Professeur de microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللَّهُ
عَلَيْهِمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1.ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS:

Mai et Octobre 1981

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

Novembre 1983

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

Décembre 1984

| | |
|-----------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
|-----------------------|---|

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMIMV**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Pr. BENOACHANE Thami | Pédiatrie |
| Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |
| Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |

Décembre 2002

| | |
|--------------------------------------|---|
| Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| Pr. BENZZOUBEIR Nadia | Gastro-Entérologie |
| Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| Pr. BICHRA Mohamed Zakariya* | Psychiatrie |
| Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| Pr. IKEN Ali | Urologie |
| Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila

Ophthalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur HMMIM**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL

Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie

| | |
|---------------------------------------|---|
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba | Anatomie |
| Pr. CHAIB Ali* | Cardiologie |
| Pr. DENDANE Tarek | Réanimation Médicale |
| Pr. DINI Nouzha* | Pédiatrie |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa | Radiologie |
| Pr. ELFATEMI Nizare | Neuro-Chirurgie |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae | Médecine Nucléaire |
| Pr. EL HARTI Jaouad | Chimie Thérapeutique |
| Pr. EL JOUDI Rachid* | Toxicologie |
| Pr. EL KABABRI Maria | Pédiatrie |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma | Anatomie Pathologie |
| Pr. EL KHLOUFI Samir | Anatomie |
| Pr. EL KORAICHI Alae | Anesthésie Réanimation |
| Pr. EN-NOUALI Hassane* | Radiologie |
| Pr. ERRGUIG Laila | Physiologie |
| Pr. FIKRI Meryim | Radiologie |
| Pr. GHANIMI Zineb | Pédiatrie |
| Pr. GHFIR Imade | Médecine Nucléaire |
| Pr. IMANE Zineb | Pédiatrie |
| Pr. IRAQI Hind | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima | Microbiologie |
| Pr. KADIRI Mohamed* | Psychiatrie |
| Pr. LATIB Rachida | Radiologie |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne |
| Pr. MEDDAH Bouchra | Pharmacologie |
| Pr. MELHAOUI Adyl | Neuro-chirurgie |
| Pr. MRABTI Hind | Oncologie Médicale |
| Pr. NEJJARI Rachid | Pharmacognosie |
| Pr. OUBEJJA Houda | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. OUKABLI Mohamed* | Anatomie Pathologique |
| Pr. RAHALI Younes | Pharmacie Galénique |
| Pr. RATBI Ilham | Génétique |
| Pr. RAHMANI Mounia | Neurologie |
| Pr. REDA Karim* | Ophtalmologie |
| Pr. REGRAGUI Wafa | Neurologie |
| Pr. RKAIN Hanan | Physiologie |
| Pr. ROSTOM Samira | Rhumatologie |
| Pr. ROUAS Lamiaa | Anatomie Pathologique |
| Pr. ROUIBAA Fedoua* | Gastro-Entérologie |
| Pr. SALIHOUN Mouna | Gastro-Entérologie |
| Pr. SAYAH Rochde | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. SEDDIK Hassan* | Gastro-Entérologie |
| Pr. ZERHOUNI Hicham | Chirurgie Pédiatrique |

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. GHOUNDALE Omar*

Urologie

Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Physiologie

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Biochimie – chimie

Pr. ALAOUI KATIM

Pharmacologie

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Histologie-Embryologie

Pr. ANSAR M'hammed

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Génétique Humaine

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Applications Pharmaceutiques

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Microbiologie

Pr. BARKYOU Malika

Histologie-Embryologie

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Biochimie – chimie

Pr. DAKKA Taoufiq

Physiologie

Pr. DRAOUI Mustapha

Chimie Analytique

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader

Zootchnie

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Pharmacologie

Pr. HAMZAOUI Laila

Biophysique

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Chimie Organique

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Biologie moléculaire

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Biologie

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Chimie Organique

Pr. REDHA Ahlam

Chimie

Pr. TOUATI Driss

Pharmacognosie

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pharmacologie

Pr. ZELLOU Amina

Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



Je dédie humblement ce manuscrit.

A Allah

Tout

puissant Qui

m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mes frères et mes sœurs

Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance pour les honorables services soutenus. Que cette thèse vous traduise ma profonde affection.

A ma grande famille

En témoignage de mon respect et de mon amour.

À mes ami(e)s

En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié.

Mes sincères remerciements

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.

À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

*À tous les malades... que dieu nous aide à apaiser vos
souffrances...*



Remerciements



*A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

Je tiens à remercier mon Maître et Président de thèse Monsieur Ahmed Gaouzi, Professeur de pédiatrie, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré afin de juger mon humble travail. Veuillez agréer, mon Professeur, l'expression de mon hommage respectueux.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur le professeur Yassine Sekhsokh

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

J'aimerais remercier mon Maître et rapporteur de thèse Monsieur Yassine Sekhsokh, Professeur de Microbiologie, mon encadrant durant ce parcours. Merci pour votre sympathie, merci pour vos précieuses instructions, merci de m'avoir permis de participer à votre démarche qualité. C'était un honneur pour moi de travailler à vos côtés, et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A notre Maître et Juge de thèse,

Madame le professeur Sakina EL Hamzaoui

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

A mon Professeur et juge de thèse Madame Sakina Elhamzaoui, Professeur de microbiologie ; Votre accueil, le jour où je vous ai contacté pour vous demander de juger mon humble travail, restera marqué dans ma mémoire. Je vous remercie infiniment pour votre gentillesse et pour l'intérêt que vous avez porté à ma thèse. C'est un honneur pour moi d'avoir un professeur comme vous parmi le jury de ma soutenance de thèse. Veuillez agréer, mon Professeur l'expression de ma haute considération.

A notre Maître et Juge de thèse,

Madame le professeur Saida TELLAL

*Professeur de Biochimie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*A mon Professeur et juge de thèse Madame Saida Tellal, Professeur de biochimie ;
Je suis tellement heureuse de vous avoir parmi le jury de ma soutenance de thèse et
de pouvoir partager avec vous ce moment de ma vie. J'ai eu la chance de passer à
vos côtés six mois de mon cursus d'internat, et le privilège d'être l'une de vos
étudiantes. Je vous remercie pour votre amabilité, votre modestie, et toutes vos
belles qualités. Que dieu vous protège et vous apporte plein de succès et de réussite.*

A notre Maître et Juge de thèse,

Madame le professeur Mariama Chadli

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

A mon Professeur et juge de thèse Monsieur Mariama Chadli, Professeur de Microbiologie; Je tiens à vous remercier, mon Professeur, d'avoir accepté de juger ma thèse. Vous êtes une fierté pour les pharmaciens et l'un des exemples à suivre dans cette profession. Vous m'avez fait l'honneur de m'enseigner le management de la qualité ; j'espère que vous trouverez dans mon humble travail, une qualité digne de vos précieuses instructions.



Liste des illustrations

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I: Prise en charge des différentes atteintes au cours de la mucoviscidose | 9 |
| Tableau II: Taxonomie de <i>P aeruginosa</i> selon Bergy..... | 11 |
| Tableau III: Mécanismes de résistance de <i>P aeruginosa</i> aux principaux antibiotiques | 34 |
| Tableau IV: Classification des principaux antibiotiques actifs sur <i>P aeruginosa</i> | 53 |
| Tableau V: Les nouvelles molécules en cours d'essai..... | 66 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Organes atteints par la mucoviscidose | 7 |
| Figure 2: P aeruginosa vu au microscope électronique | 12 |
| Figure 3: Flagelle de P aeruginosa | 17 |
| Figure 4: Structure des lipopolysaccharides | 18 |
| Figure 5: Formation des complexes ferri-sidérophores et utilisation du fer par la bactérie | 26 |
| Figure 6: Représentation schématisée des principales étapes de la formation d'un biofilm par P aeruginosa | 28 |
| Figure 7: Répartition des germes respiratoires isolés des patients atteints de mucoviscidose en 2001 et 2013 | 40 |
| Figure 8: Evolution naturelle de l'atteinte pulmonaire à P aeruginosa | 44 |
| Figure 9: P aeruginosa en coloration de Gram | 48 |
| Figure 10: Test d'oxydase positif | 49 |
| Figure 11: Galerie Api 20NE | 50 |
| Figure 12: Antibiogramme en milieu solide de P aeruginosa..... | 52 |
| Figure 13: Mécanismes d'action et exemple de molécules correctrices et potentiatrices | 65 |
| Figure 14: Les modalités de prévention à la maison..... | 76 |

Liste des abréviations

| | | |
|----------------|---|---|
| CFTR | : | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator |
| ADH | : | Arginine dihydrolase |
| TDA | : | Tryptophane désaminase |
| BGNnF | : | Bacille gram négatif non fermentatif |
| LPS | : | Lipopolysaccharide |
| QS | : | Quorum sensing |
| EPS | : | Exopolysaccharide |
| AC | : | Anticorps |
| LBA | : | Lavage broncho-alvéolaire |
| PN | : | Polynucléaire |
| CMI | : | Concentration minimale inhibitrice |
| STY | : | Sérotypage |
| PCR | : | Polymerase chain reaction |
| RAPD | : | Random Amplified Polymorphic DNA |
| Rep-PCR | : | Repetitive element-polymerase chain reaction |

ECP : Electrophorèse en champ pulsé

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

IV : Intraveineux

AMM : Autorisation de mise sur le marché



Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| I Historique..... | 4 |
| II Rappels sur la mucoviscidose..... | 6 |
| III Epidémiologie | 10 |
| III.1 Agent pathogène: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 10 |
| III.1.1 Taxonomie et nomenclature..... | 10 |
| III.1.2 Morphologie..... | 11 |
| III.1.3 Caractères biochimiques | 12 |
| III.1.4 Structure antigénique | 13 |
| III.1.5 Caractères cultureux..... | 13 |
| III.1.6 Génome | 15 |
| III.1.7 Facteurs de virulence | 15 |
| III.1.7.1 Facteurs de virulence impliqués dans l'infection aiguë | 15 |
| III.1.7.1.1 Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité | 15 |
| III.7.1.1.2Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte..... | 19 |
| III.1.7.2 Facteurs de virulence impliqués dans l'infection chronique | 25 |
| III.1.8 Résistance de <i>P aeruginosa</i> aux antibiotiques..... | 29 |
| III.1.8.1 Résistance naturelle | 29 |
| III.1.8.2 Résistance acquise | 31 |
| III.2 Réservoirs du germe..... | 35 |
| III.3 Modes de transmission..... | 36 |
| III.4 Facteurs favorisants..... | 38 |
| III.5 Aspect épidémiologique..... | 38 |
| IV Physiopathologie | 41 |
| IV.1 A l'état normal | 41 |
| IV.2 Au cours de la mucoviscidose | 41 |

| | |
|--|----|
| IV.3 Chronicisation de l'infection | 42 |
| V Aspect clinique | 42 |
| V.1 Etapes de colonisation du tractus respiratoire par <i>P aeruginosa</i> | 42 |
| V.2 Symptômes | 44 |
| VI Diagnostic bactériologique | 46 |
| VI.1 Prélèvements | 46 |
| VI.2 Examen direct | 47 |
| VI.3 Identification biochimique | 48 |
| VI.4 Culture | 50 |
| VI.5 Antibiogramme | 51 |
| VI.5.1 Principe | 51 |
| VI.5.2 Principaux antibiotiques à tester sur <i>P aeruginosa</i> | 53 |
| VI.6 Technique de sérotypage | 54 |
| VI.7 Technique de génotypage | 55 |
| VI.8 Dosage des anticorps | 57 |
| VII Traitement | 58 |
| VII.1 Stratégie antibiotique | 59 |
| VII.1.1 Traitement de la primo-infection et éradication précoce | 59 |
| VII.1.2 Traitement de l'infection chronique | 60 |
| VII.1.2.1 Traitement des exacerbations | 60 |
| VII.1.2.2 Traitement systémique | 61 |
| VII.2 Transplantation pulmonaire | 61 |
| VII. 3 Perspectives thérapeutiques | 62 |
| VII.3.1 Antibiotiques par voie inhalée | 62 |
| VII.3.2 Inhibition du QS | 64 |
| VII.3.3 Thérapie pharmacologique | 64 |

| | |
|---|----|
| VII.3.4 Thérapie génique | 66 |
| VII.3.5 Vaccination contre <i>P aeruginosa</i> | 66 |
| VII.3.6 Phagothérapie | 67 |
| VII.3.6.1 Définitions et rappels | 67 |
| VII.3.6.2 Bactériophages de <i>P aeruginosa</i> et leurs applications dans la mucoviscidose..... | 68 |
| VIII Prévention..... | 69 |
| VIII.1 Modalités de prévention | 69 |
| VIII.1.1 A l'hôpital | 69 |
| VIII.1.1.1 Hygiène des mains | 70 |
| VIII.1.1.2 Matériels respiratoires..... | 71 |
| VIII.1.1.3 Environnement..... | 73 |
| VIII.1.2 A la maison | 74 |
| Conclusion..... | 77 |
| Résumés | |
| Bibliographie /webographie | |



Introduction

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive: seuls les sujets ayant hérité de deux mutations, l'une provenant du père, l'autre de la mère sont atteints.

Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 1900 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez près de 80 % des malades en France) est la mutation F508del [1].

Elle touche un grand nombre d'organes, principalement les voies digestives et respiratoires. L'atteinte respiratoire est la plus délétère et favorise les infections pulmonaires par des agents viraux, bactériens ou fongiques. Parmi les agents bactériens, *Pseudomonas aeruginosa*, est l'agent le plus problématique dans un contexte de mucoviscidose [2,3]. Il possède de nombreux facteurs de virulence qui lui permettent de coloniser les poumons des patients mucoviscidosiques et de se développer dans cet environnement.

Par ailleurs cette bactérie est caractérisée par sa très grande résistance à de nombreux antibiotiques, ce qui rend complexe le choix d'un traitement optimal. Bien que ces traitements ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients et ralentir la détérioration de la fonction respiratoire, ils ne sont pas dénués d'effets

indésirables [4]. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire [1].

Les objectifs de ce travail:

- Déterminer l'épidémiologie de *P aeruginosa* dans le cadre des infections pulmonaires chez les patients mucoviscidosiques.
- Faire le point sur les dernières recommandations existantes en matière de traitement et de prévention.

I Historique

La mucoviscidose, décrite scientifiquement comme maladie en 1936, était en fait déjà connue depuis longtemps. Au moyen âge on connaissait le sort funeste du nouveau-né dont la mère remarquait le « baiser salé », c'est-à-dire le goût salé laissé par un baiser sur le front de l'enfant [5].

En 1606 Alonzo y de Los Ruyzes de Fonteca, décrit pour la première fois un patient atteint de mucoviscidose et rapporte l'anomalie de transport ionique Trans épithéliale ayant pour conséquence la production d'une sueur anormalement salée [6].

Jusqu'à la deuxième moitié du XXe siècle, la maladie est considérée comme une maladie gastroentérologique, due à une fibrose kystique du pancréas [7]. C'est en 1936, dans une thèse écrite en allemand et présidée par le pédiatre suisse Guido Fanconi, que la maladie est décrite pour la première fois chez des enfants supposés atteints de maladie cœliaque, sous le nom de « fibrose kystique du pancréas et bronchectasie » [5].

En 1948, P. A. Di Sant'Agnese, un jeune pédiatre new-yorkais, montre que ces patients ont une perte cutanée anormale de chlorure de sodium (Na^+) et de potassium (K^+), et rejoint ainsi les connaissances empiriques du moyen âge [8]. Cette observation est un tournant majeur dans la connaissance de la maladie. Elle

va permettre de mettre au point un test diagnostique sensible, spécifique et réalisable en routine: le test de la sueur. Cette observation clinique va également Orienter les recherches vers la caractérisation des anomalies hydro-électrolytiques associées à la mucoviscidose.

En 1944, Farber proposait déjà le terme de mucoviscidose pour muco-mucus et viscid- visqueux [9]. Il était en effet persuadé que la cause première de la maladie est la sécrétion d'un mucus particulièrement épais et visqueux. Schulz et Frömter en 1969, puis Quinton démontrent un défaut de transport de Cl⁻ au sein de l'épithélium des glandes sudoripares en 1983 [5]. En 1989 le gène responsable de la mucoviscidose a été identifié. Le gène sera précisément identifié et cloné en 1989 par un groupe de 14 canadiens qui nommera ce gène CFTR pour Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator.

Pseudomonas aeruginosa a été isolé en culture par Gessard en 1882. La première épidémie des infections pulmonaires à *P aeruginosa* est rapportée en 1901 par WASSERMAN chez 4 nouveaux nés [10].

II Rappels sur la mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations blanches. L'atteinte respiratoire reste la principale cause de morbidité et de mortalité [11]. L'incidence de la mucoviscidose est variable en fonction des populations: la maladie est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques (1/30 000) ou africaines (1/15 000) que dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord, avec des variations au sein de chaque pays [12,13]. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif et la fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, est d'environ 1/25 [14]. Ainsi, les premières estimations réajustent le nombre à environ 87 nouveau-nés parmi 165 nouveaux patients en 2013. Environ 165 nouveaux cas sont pris en charge chaque année en France.

Au Maroc, l'épidémiologie de la mucoviscidose n'est pas bien documentée; la seule étude disponible concerne des patients d'origine marocaine vivants en Europe; ses résultats indiquent que la population marocaine est à risque de mucoviscidose et des troubles liés à la CFTR. La prévalence pourrait être dans la gamme de ce l'on trouve dans les populations européennes. Des études plus larges sont nécessaires pour identifier le modèle clinique et déterminer avec précision la prévalence et la base moléculaire de la mucoviscidose au Maroc [15].

Elle est causée par des mutations du gène CFTR. Qui Code pour une protéine transmembranaire : la protéine CFTR [16,17] (un canal perméable aux

ions chlorures exprimé à la membrane apicale des cellules des épithéliums sécrétoires); ce qui entraîne les troubles de l'homéostasie ionique des sécrétions.

Elle est présente dans les épithéliums bronchiques, au niveau des canaux pancréatiques, biliaires, des glandes sudoripares et du tractus génital. Pour le malade mucoviscidosique, le fonctionnement de ces organes sera donc altéré [16,18] ce qui est à l'origine de plusieurs atteintes (figure 1).Le plus souvent la mucoviscidose associe des signes respiratoires et digestifs.

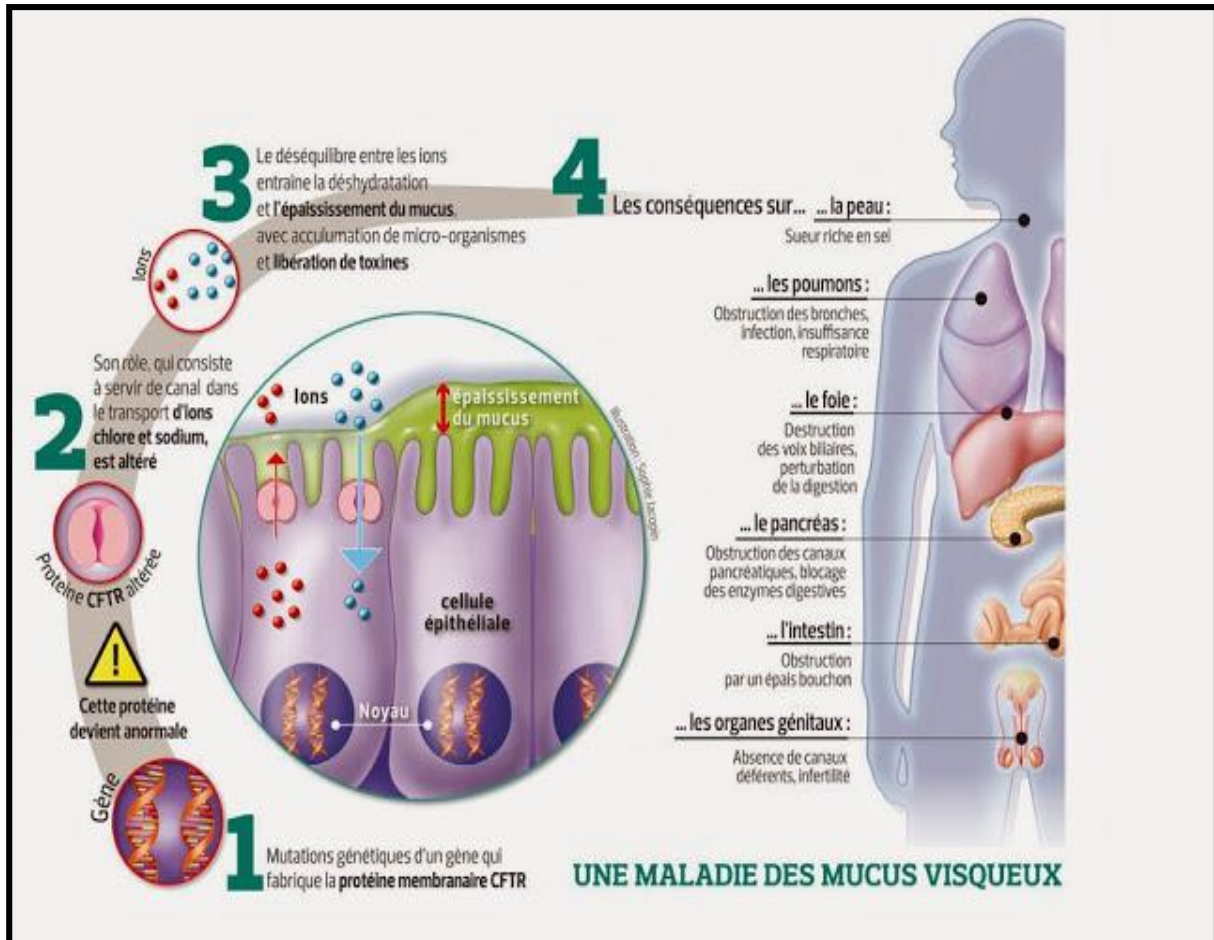


Figure 1: Organes atteints par la mucoviscidose [19].

Le diagnostic de la mucoviscidose est essentiellement suggéré par des symptômes cliniques et confirmé par un taux élevé de chlore et de sodium dans la sueur. Le diagnostic a été posé dans 19 % des cas à la suite d'un dépistage néonatal ou par diagnostic anténatal, abaissant donc l'âge médian du diagnostic, mais en comparant les données sur les quatre dernières années, le nombre de patients diagnostiqués tardivement augmente chaque année. Les critères permettant de faire le diagnostic de la mucoviscidose ont été clairement définis [20]:

- Un des signes cliniques évocateurs ou un cas dans la fratrie;
- Ou un test de dépistage néonatal positif; et la démonstration d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR:
 - Test de la sueur positif au moins à deux reprises;
 - Ou présence de deux mutations du gène CFTR;
 - Ou différence de potentiel nasal (DDN) positive.

Les traitements à visée symptomatique (longs et contraignants) reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire, la prise en charge digestive et nutritionnelle (tableau I).

Tableau I: Prise en charge des différentes atteintes au cours de la mucoviscidose.

| |
|---|
| Prise en charge respiratoire [21,22] |
| <ul style="list-style-type: none">- Kinésithérapie respiratoire- Aérosolothérapie: Désoxyribonucléase recombinante humaine, Sérum salé hypertonique- Traitements antibiotiques inhalés- Traitements antiasthmatiques inhalés- Antibiothérapie par voie générale |
| Prise en charge digestive [23] |
| <ul style="list-style-type: none">- Traitement de l'insuffisance pancréatique: extraits pancréatiques, traitement du diabète- Traitement de l'atteinte hépatique: acide urso-désoxycholique- Traitement de l'atteinte intestinale: inhibiteurs de la pompe à protons, N-acétylcystéine. |
| Prise en charge nutritionnelle [24] |
| <ul style="list-style-type: none">- Supplémentation en vitamine A, D, E, K, eau et sodium |
| Prise en charge psychologique [25] |
| <ul style="list-style-type: none">- Elle s'adresse aussi bien au patient qu'à l'entourage familial |

III Epidémiologie

III.1 Agent pathogène: *Pseudomonas aeruginosa*

III.1.1 Taxonomie et nomenclature [26]

P aeruginosa est une bactérie à Gram négatif appartenant à la famille des Pseudomonadaceae qui inclut dix genres: Azomonas, Azomonotrichon, Azorhizophilus, Azotobacter, Cellvibrio, Mesophilobacter, Pseudomonas, Rhizobacter, Rugamonas, et Serpens.

Le genre *Pseudomonas* regroupe plus de 140 espèces dont les principales sont *Pseudomonas aeruginosa* (espèce type), *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas mendocina*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas mallei*, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas solanacearum*, *Comamonas acidovorans*, *Comamonas testosteroni*, *Pseudomonas diminuta*, *Pseudomonas vesicularis*, *Pseudomonas paucimobilis*, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas mesophilica*, *Pseudomonas nautica*.

P aeruginosa est l'espèce type du genre *Pseudomonas*; et qui est classé d'après Bergy comme suit (tableau II)[27].

Tableau II: Taxonomie de *P aeruginosa* selon Bergy [27].

| | |
|---------|---------------------|
| Phylum | Proteobacteria |
| Classe | Gammaproteobacteria |
| Ordre | Pseudomonadales |
| Famille | Pseudomonadaceae |
| Genre | <i>Pseudomonas</i> |
| Espèce | <i>Aeruginosa</i> |

III.1.2 Morphologie

P aeruginosa est un bacille à Gram négatif, aérobic strict, en forme de bâtonnet: 1 à 3 μm de long; 0,5 à 1 μm de large (figure 2). Parfois entouré d'une pseudocapsule appelé slime qui peut jouer un rôle important dans la pathogénicité de cette bactérie, il est très mobile grâce à une ciliature polaire en général monotriche [28].

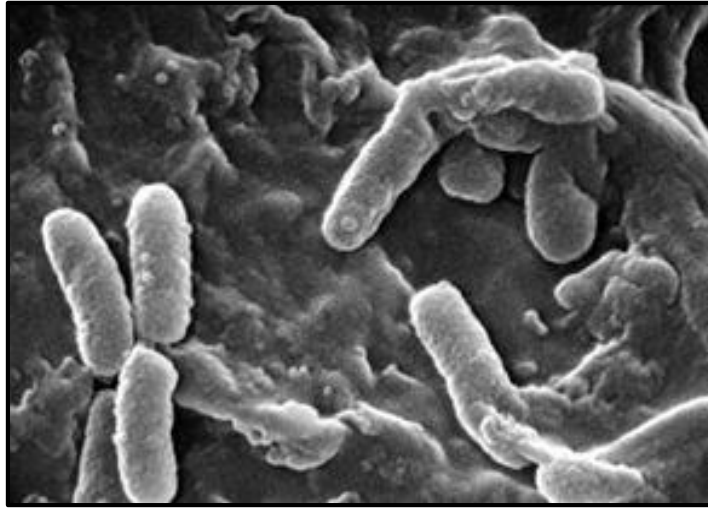


Figure 2: *P aeruginosa* vu au microscope électronique [29].

III.1.3 Caractères biochimiques

Les caractères les plus significatifs sont:

- Une réaction d'oxydase positive;
- Une réduction des nitrates en anaérobiose;
- Un métabolisme oxydatif des sucres, et non fermentatif contrairement aux entérobactéries;
- Un pouvoir lipidolytique important [30];
- Présence de gélatinase, ADH, et Uréase;
- Absence d'indole, et TDA [28].

III.1.4 Structure antigénique

Le LPS est une molécule tripartite constituée de lipide A (noyé dans le feuillet externe de la membrane extérieure), d'oligosaccharide, et de l'antigène O, qui se prolonge vers l'extérieur à partir de la cellule. Deux types de LPS sont exprimés sur la surface de *P aeruginosa*: l'antigène commun et l'antigène O, qui diffèrent par leurs chaînes latérales.

L'antigène commun est un polymère de D-rhamnose, tandis que l'antigène O est constitué de chaînes latérales spécifiques au sérotype. Actuellement, 20 sérotypes sont reconnus, et tous les structures de l'antigène O ont été déterminées [31]. Les sérotypes O1, O5, O6 et O11 sont les plus fréquemment isolés. Néanmoins, certaines souches ne sont pas identifiables. C'est le cas des souches polyagglutinables ou autoagglutinables. Des changements de sérotype peuvent se produire après un traitement avec antibiotiques [32].

III.1.5 Caractères culturels

Il peut être cultivé facilement sur tous les milieux en aérobiose (température de 30°C ou 37°C); il dégage une odeur aromatique caractéristique de seringa due à la production d'ortho-amino-acétophénone, intermédiaire du métabolisme du tryptophane et non liée à la production du pigment. Un milieu sélectif comme le milieu du Drigalski convient pour la culture; des milieux sélectifs à base de Cétrimide que l'on peut additionner d'antibiotique (acide nalidixique) sont proposés pour la recherche dans des produits très contaminés ou les eaux

(hydrologie)[30,33].Trois types de colonies peuvent être observées simultanément ou de manière isolée [30,33,34]:

- **Colonies La «large »:** isolées, grandes, avec une partie centrale bombée et un contour irrégulier. Elles sont caractérisées par une autolyse qui donne un aspect métallique irisé lors de la culture en nappe de la bactérie. Ce phénomène est lié à l'action des enzymes protéolytiques bactériennes.
- **Colonies S « small »:** petites, mates, légèrement bombées avec un bord circulaire régulier.
- **Colonies M « muqueuse »:** bombées, opaques, visqueuses, parfois coulantes, ces colonies sont formées par des souches isolées chez l'homme de l'appareil respiratoire (patients atteints de mucoviscidose). La bactérie produit alors un polysaccharide extracellulaire (l'acide alginique) qui est différent du « slime ».

Cette espèce est caractérisée par la production de pigments [30,34,35]:

- **La pyocyanine:** pigment bleu, soluble dans l'eau et le chloroforme, caractéristique du *P aeruginosa* qui est la seule espèce à le produire (composé fortement polaire, de nature phénazinique).
- **La pyoverdine:** pigment jaune-vert fluorescent, soluble dans l'eau et insoluble dans le chloroforme.
- **D'autres pigments hydrosolubles:** peuvent être produits parfois de manière transitoire. la pyomélanine brune et la pyorubine rouge.

III.1.6 Génome

La taille du génome de *P aeruginosa* est estimée entre 5,2 et 7 millions de paires de bases avec 65 % des bases azotées guanine et cytosine [36], possède un unique chromosome circulaire ainsi que de nombreux plasmides. Actuellement, seules les souches PAO1 et PA14 de *P aeruginosa* ont leur génome entièrement séquencé. Une des caractéristiques majeures du génome de cette bactérie est sa grande plasticité qui lui permet de s'adapter, en permanence, aux nouvelles conditions rencontrées [37].

III.1.7 Facteurs de virulence

III.1.7.1 Facteurs de virulence impliqués dans l'infection aiguë

III.1.7.1.1 Facteurs impliqués dans l'adhérence et la motilité

- **Pili de type IV [38]**

Le pili de type IV est la principale adhésine de *P aeruginosa* responsable de l'adhésion aux cellules épithéliales, ces structures interagissent in vitro avec la région glycosylée des glycosphingolipides asialo GM1 et asialo GM2, située à la surface des cellules épithéliales pulmonaires [39]. Son expression est soumise au contrôle d'un système de régulation de la transcription à deux composants pilS et pilR.

On observe deux modes de déplacement indépendamment du flagelle: le premier, appelé « swarming », grâce à la rétraction des pili, permet un déplacement de la bactérie dans les milieux humides; le second appelé « twitching

motility », selon lequel la bactérie effectue un mouvement latéral le long de l'épithélium [40] .

- **Flagelle**

P aeruginosa possède un seul flagelle polaire unique, mesurant 10 à 20 nm de diamètre, permettant sa mobilité. Le flagelle peut être décomposé en trois parties: le filament, le corpuscule basal et le crochet (figure 3).

Le flagelle bactérien est une structure rotative actionnée par un moteur situé à la base, qui entraîne un filament agissant comme une hélice [41]. L'implication du flagelle dans la pathogénicité de nombreuses bactéries pathogènes, comme *P aeruginosa* a déjà été bien établie.

Il serait également impliqué dans l'adhérence aux cellules épithéliales respiratoires. Par l'intermédiaire d'un composant commun de membrane asialo-GM1, le flagelle participe aussi à la virulence en induisant une réponse inflammatoire par interaction avec les récepteurs Toll, TR5 et TR2, ce qui a pour conséquence la production d'IL-8, d'IL-6 et de mucine [42]. Le flagelle est très immunogène, surtout au cours des infections chroniques et particulièrement dans la mucoviscidose, *P aeruginosa* s'adapte à cette situation en sélectionnant des mutants dépourvus de flagelles pour contourner la réponse de l'hôte [10]. Il joue aussi un rôle important dans les stades précoces du développement du biofilm bactérien in vitro [38].

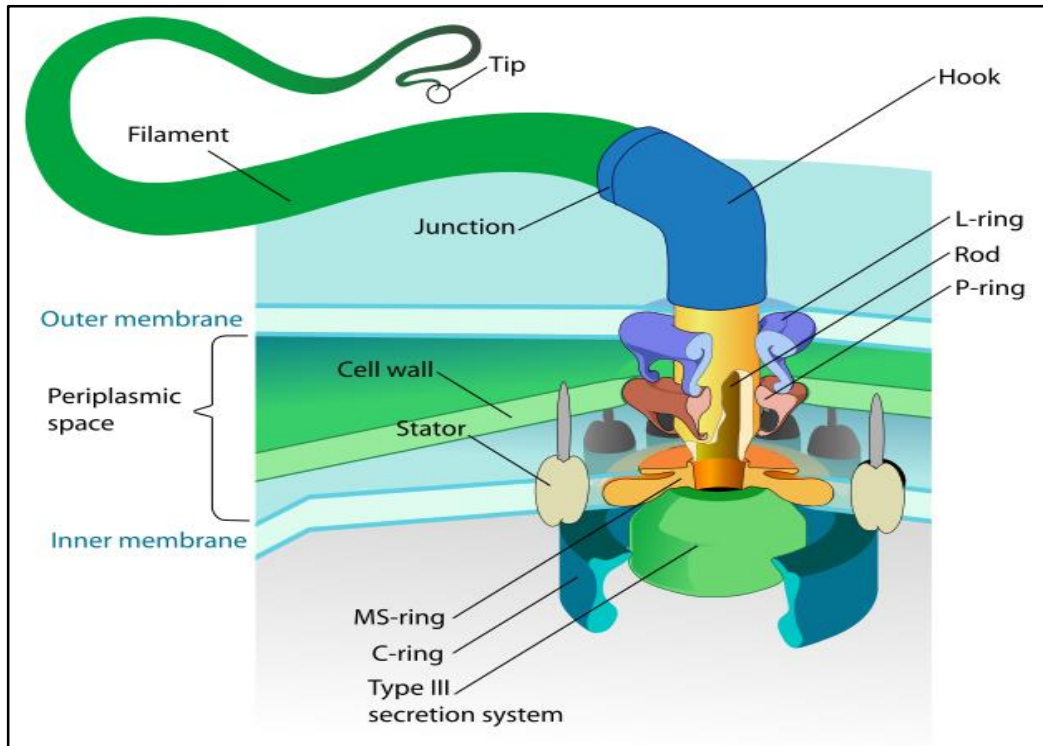


Figure 3: Flagelle de *P aeruginosa* [43].

- Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS localisé dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif est d'une part, connu pour son rôle protecteur contre la lyse provoquée par le sérum et d'autre part, pour son activité endotoxique. Il est également impliqué dans la stimulation de la réponse inflammatoire et dans les interactions avec les tissus hôtes. La molécule du LPS peut être divisée en trois parties (figure 4) [38]:

- **Le lipide A**, aussi appelé endotoxine, est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort;
- **Le cœur oligosaccharidique;**
- **L'antigène O**, qui est une région polysaccharidique variable.

P aeruginosa est capable de synthétiser deux formes de LPS, A et B. Selon que l'antigène O est présent ou absent sur le cœur oligosaccharidique, on parle respectivement du phénotype lisse et rugueux. Le phénotype lisse a été souvent décrit comme plus virulent qu'un mutant isogénique possédant un phénotype rugueux [44].

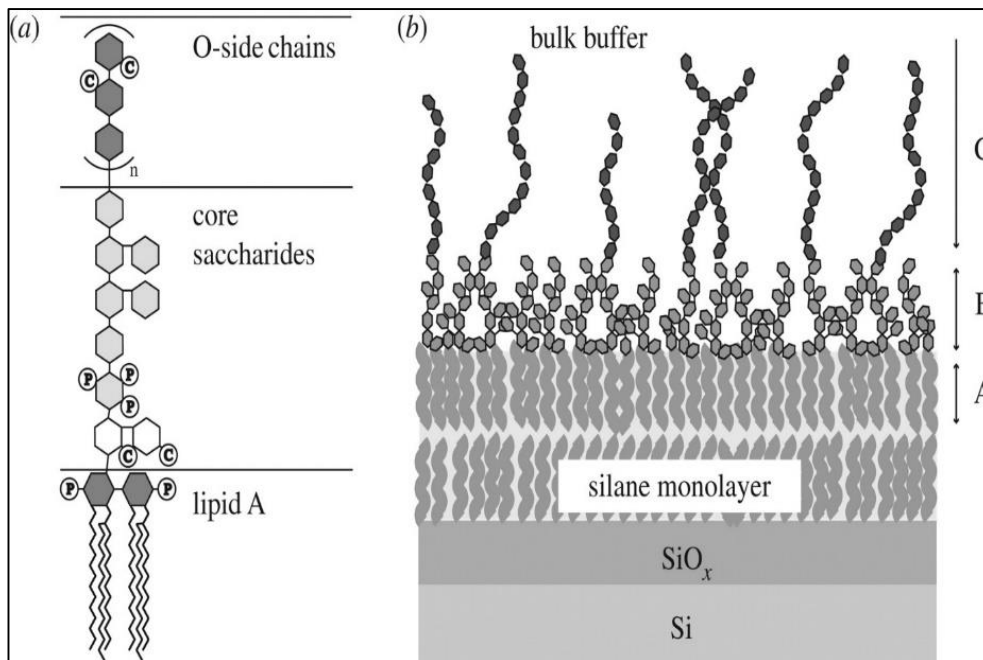


Figure 4: Structure des lipopolysaccharides [45].

- **Facteurs d'attachement de type fimbriae ou (cup)**

Un nouveau facteur d'attachement a été récemment mis en évidence chez *P aeruginosa*. Il s'agit du pili de type fimbriae, ces facteurs d'attachement sont essentiels pour l'adhérence aux surfaces abiotiques et dans la formation du biofilm [39].

III.7.1.1.2 Facteurs impliqués dans la colonisation de l'hôte

▪ **Facteurs quorum sensing dépendants**

Chez *P aeruginosa*, le quorum sensing est considéré comme le principal mécanisme de régulation de la pathogénicité et de l'adaptation écologique [46,47]. Ce système de régulation est fondé sur la capacité des bactéries à communiquer entre elles, ce qui leur permet de coordonner leur comportement et ainsi de fonctionner comme un organisme multicellulaire [35,48].

La communication bactérienne repose sur la production des phéromones diffusibles, des N-acyl-homosérine lactones (AHL), qui donnent une indication de la densité cellulaire dans un environnement donné. Lorsque la concentration de ces molécules diffusibles atteint un certain seuil, elles se lient au régulateur transcriptionnel de type « R » [49]. Le complexe ainsi formé va activer la transcription des gènes cibles dits de virulence mais également du gène « I », d'où le terme des molécules auto-inductrices [50,51]. 6 à 10 % des gènes de *P aeruginosa* qui codent pour des protéines impliquées dans des processus cellulaires fondamentaux ou dans la virulence sont ainsi régulés par le « quorum

sensing »[52,53]. À ce jour, trois systèmes du QS ont été caractérisés chez *P aeruginosa*: il s'agit de LasR/LasI, de RhlR/RhlI et le 2-heptyl-3- hydroxy-4-quinolone, dénommé aussi signal Pseudomonas quinolone (PQS), qui contrôlent de nombreux facteurs de virulence [52,50]. Tous ces systèmes contrôlent l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la virulence.

L'importance du QS au cours des autres infections reste encore à démontrer. En conséquence, la connaissance des mécanismes moléculaires du QS offre l'opportunité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques dont l'objectif consistera à atténuer la virulence des souches au cours de l'infection.

- Exotoxine A

L'exotoxine A est le composé protéique le plus toxique produit par *P aeruginosa*; interagit spécifiquement avec le récepteur présent à la surface de la cellule hôte et entraîne un arrêt de la synthèse protéique et provoque la mort de la cellule cible par nécrose [38].

- Elastase

L'activité élastase de *P aeruginosa* est médiée par l'action combinée de deux enzymes protéolytiques LasA et LasB. L'élastase A (également nommée protéase staphylolytique ou staphylolysine) est une protéase à sérine qui agit en synergie avec LasB augmentant ainsi le pouvoir de dégradation. LasA coupe l'élastine, et la rend ainsi plus accessible à l'action d'autres protéases comme LasB. L'élastase B (également nommée protéase LasB ou pseudolysine) est une

métalloprotéase à zinc qui a une activité protéolytique très importante [38]. Cette protéase dégrade l'élastine mais elle est également capable d'inactiver de nombreuses protéines comme les IgA et les IgG, des composants du complément, des constituants majeurs de la matrice de l'épithélium pulmonaire comme l'élastine, le collagène et la fibrine. LasB s'attaque aussi aux cytokines comme l'interféron gamma et au facteur nécrosant des tumeurs (TNF) [54].

Le système « las » contrôle l'expression des gènes des élastases (LasA et LasB), de la protéase alcaline, de l'exotoxine A, et des protéines de la machinerie de sécrétion (type II). Le système « rhl » régule la production des rhamnolipides et active l'expression d'une série de gènes dont le gène de l'élastase B, de la protéase alcaline, et de la pyocyanine [38].

- Phospholipase C

Les phospholipases sont des enzymes extracellulaires thermolabiles d'environ 80 kDa contenant des ions zinc essentiels à l'activité enzymatique. Trois phospholipases C de spécificité de substrat différent ont été identifiées chez *P aeruginosa* [38].

La première phospholipase C, est non-hémolytique. La deuxième phospholipase C est hémolytique [55,56]. Finalement, la troisième phospholipase C dénommée PlcB hydrolyse phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylcholine.

- **Rhamnolipides**

Les rhamnolipides sont des glycolipides extracellulaires amphiphiles qui possèdent un pouvoir détergent sur les phospholipides du surfactant pulmonaire (perturbent la mobilité des cils vibratiles tapissant l'épithélium respiratoire), ce qui les rend ainsi plus accessibles aux phospholipases bactériennes [38]. Ils contribuent donc à l'invasion du tissu pulmonaire par *P aeruginosa* et la formation du biofilm [57].

- **Pyocyanine**

C'est un pigment bleu sécrété par la bactérie et impliqué dans de nombreux mécanismes de pathogénicité [58]. Elle réprime la réponse immunitaire de la cellule hôte, induit l'apoptose des neutrophiles [59] et induit la production d'IL-8 [60]. Ses propriétés oxydo-réductrices lui permettent d'oxyder la glutathione, d'inactiver la catalase des cellules épithéliales bronchiques et ainsi de participer aux lésions liées au stress oxydatif [61].

- **Pyoverdine**

La pyoverdine est un sidérophore jouant également un rôle important dans la virulence de *P aeruginosa*, notamment par régulation de l'expression d'autres facteurs de virulence comme l'exotoxine [38,62].

- **Protéase alcaline et protéase VI**

La protéase alcaline est une protéase qui dégrade la fibrine. Elle est sécrétée par le système de sécrétion de type I. Son rôle pathogène est documenté dans les infections cornéennes comme toutes les protéases produites chez *P aeruginosa* [58]. Elle participe aussi dans la physiopathologie des pneumopathies aiguës [59].

La Protéase IV a un rôle pathogène connu dans les kératites à *P aeruginosa* [60]. Mais ce n'est que récemment qu'on a mis en évidence son rôle pathogène dans les infections respiratoires par la dégradation des protéines du surfactant A, B et D [63].

▪ **Facteurs quorum sensing indépendants**

- **Système de sécrétion de type III (SSTT)**

Le système de sécrétion de type III permet à la bactérie d'injecter directement les toxines à l'intérieur de la cellule. Des travaux ont montré que le système de sécrétion de type III permettait à des souches de *P aeruginosa* issues de patients atteints de mucoviscidose de résister à l'action bactéricide des neutrophiles humains et induisait leur mort cellulaire [46,47].

- **Exoenzyme S**

L'exoenzyme S se comporte comme une adhésine en se fixant aux glycosphingolipides et aux cellules buccales [32].

- **Exoenzyme U**

Induit in vitro une cytotoxicité sur les cellules épithéliales. In vivo son expression accroît la virulence de *P aeruginosa* [64,65].

- **Exoenzyme Y**

C'est une adénylate cyclase, provoque une augmentation du niveau intracellulaire d'AMPc induisant un changement de la morphologie de ces cellules qui deviennent arrondies, ce qui engendre la formation des trous intercellulaires et aboutit à la détérioration des cellules endothéliales pulmonaires [38].

- **Lectines solubles**

Parmi les facteurs de virulence sécrétés par la bactérie, deux lectines solubles ont été découvertes récemment. La première, PA-IL (ou LecA) et la deuxième, PA-IIL (ou LecB) sont toutes les deux dépendantes de la présence du calcium pour être actives.

La lectine PA-IIL est produite sous le contrôle du QS [66,67]. Elle a la capacité d'inhiber le battement ciliaire des cellules pulmonaires in vitro. Des travaux récents ont montré que la lectine pourrait être impliquée dans la reconnaissance et l'adhésion bactérie hôte, bactérie-bactérie ou encore bactérie-biofilm [38].

III.1.7.2 Facteurs de virulence impliqués dans l'infection chronique

Dès que la bactérie a réussi à s'implanter, elle devra y survivre et ce malgré la présence des défenses innées et acquises de l'hôte, et d'évènements répétés d'antibiothérapie topique et systémique. Pour réussir ceci, *P aeruginosa* devra développer une importante gamme de stratégies immuno-évasives.

La sécrétion de ces produits extracellulaires sera accompagnée d'importants changements phénotypiques dépendant du système du QS , comme la mucosité et la formation d'un biofilm, menant à une résistance accrue aux antibiotiques [68].

- Acquisition du fer [38,69]

Les bactéries ont évolué en développant plusieurs stratégies en vue d'acquérir, transporter et rendre soluble le fer. La méthode la plus répandue d'acquisition du fer est la production des composés chélatant le fer: les sidérophores. Après sa sécrétion, le sidérophore chélate le fer dans l'environnement extracellulaire. Le complexe moléculaire résultant, le ferri-sidérophore, est ensuite transporté à l'intérieur du cytoplasme via des récepteurs membranaires spécifiques pour ces complexes (figure 5).

P. aeruginosa produit un sidérophore majeur appelé pyoverdine. La pyoverdine chargée de fer est transportée via le récepteur membranaire FpvA. Il peut également agir comme molécule de signalisation induisant la sécrétion de deux autres facteurs de virulence: l'exotoxine A et l'endoprotéase (protéase IV). L'interaction de la ferri-pyoverdine avec FpvA transduit un signal transpériplasmique via FpvR, un facteur anti-sigma, qui à son tour provoque l'activation du PvdS, le régulateur transcriptionnel clé du métabolisme du fer chez *P. aeruginosa*.

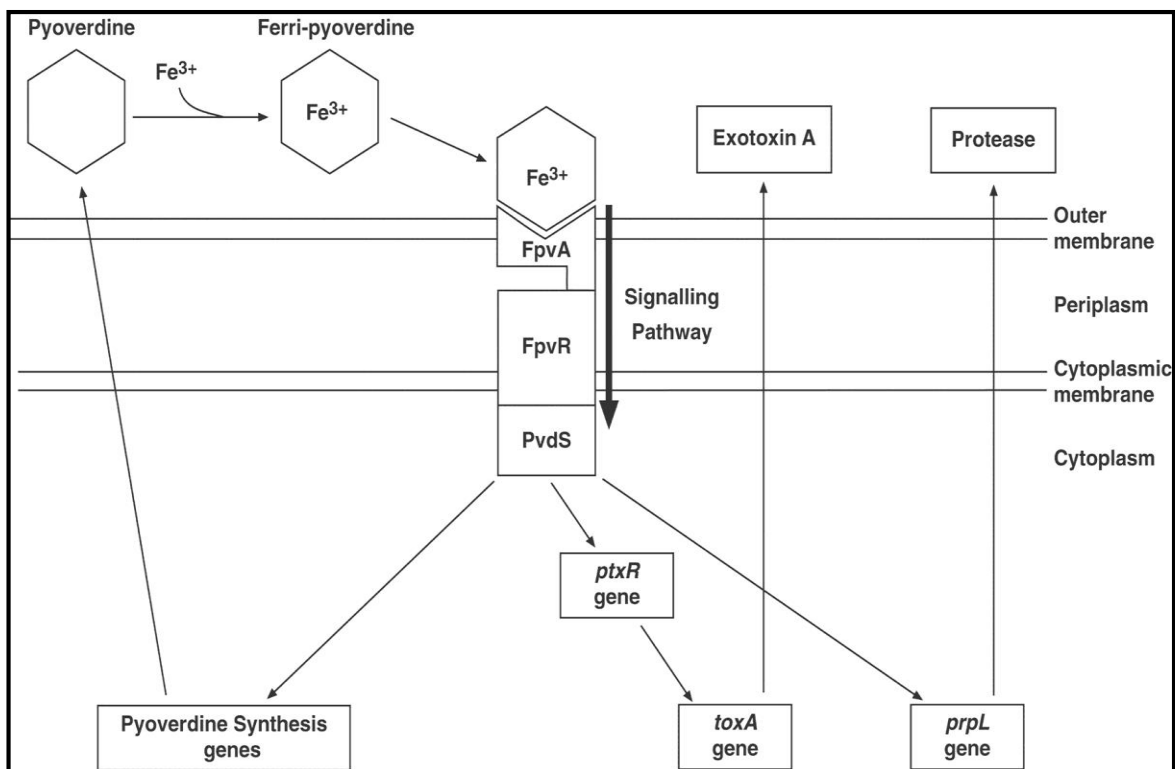


Figure 5: Formation des complexes ferri-sidérophores et utilisation du fer par la bactérie [70].

- **Alginate**

L'alginate ou les exopolysaccharides est un polysaccharide chargé négativement et qui se compose d'acides L-guluronique (G) et D-mannuronique (M) liés entre eux par des liaisons -1,4. L'alginate synthétisé est un facteur de virulence important [56], car il procure un avantage sélectif à *P aeruginosa* et facilite sa survie dans les poumons des patients mucoviscidosiques [71]. Il engendre la mise en place d'une réponse immunitaire. L'hôte va produire de grandes quantités d'anticorps, notamment de classes IgG et IgA, dirigés contre l'alginate [72]. L'alginate forme une capsule qui protège des défenses immunitaires de l'hôte, de l'action des antibiotiques et de la phagocytose [71].

Au début, l'infection par *P aeruginosa* est due à des souches non-mucoïdes et sensibles aux antibiotiques. Le passage vers le phénotype mucoïde est favorisé par la faible pression en oxygène, par la présence d'un épais mucus et par un biofilm en formation [73].

- **Biofilm**

Parmi les bactéries pathogènes responsables des infections bronchiques, certaines souches se développent au sein d'un biofilm, l'architecture est composée de microcolonies enchâssées dans une matrice d'exopolysaccharides et formant des structures en forme de champignons spécifiques de l'infection (figure 6). Cette couche de biofilm protectrice, signe d'une installation durable des bactéries

aux structures contaminées, gêne la pénétration des antibiotiques et permet une résistance à la phagocytose et aux anticorps [74].

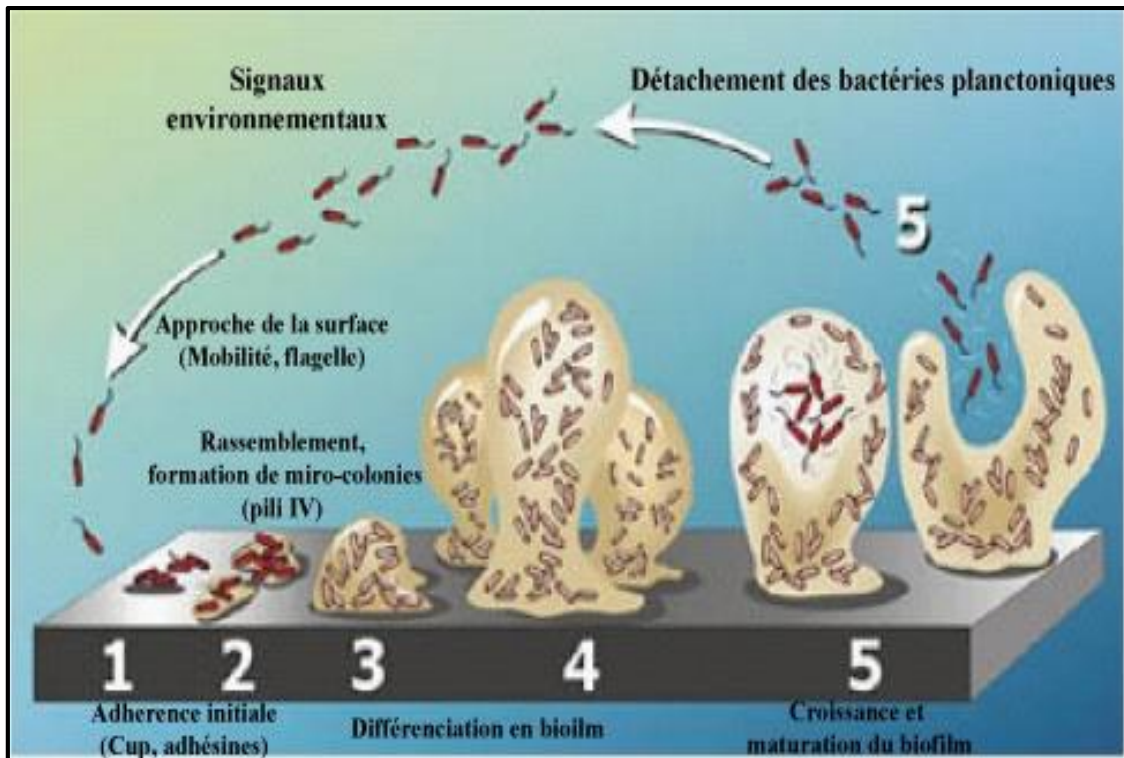


Figure 6: Représentation schématisée des principales étapes de la formation d'un biofilm par *P aeruginosa* [75].

Trois étapes peuvent être distinguées dans la formation du biofilm: une étape initiale d'attachement des cellules planctoniques à une surface biotique ou abiotique, qui commence comme un processus réversible, qui devient alors irréversible [76]. L'étape suivante est une étape de prolifération aboutissant à la formation des microcolonies. Ces structures sont impliquées dans la production

d'alginate et la maturation du biofilm [77]; finalement une étape de structuration du biofilm. Cette architecture s'ajoute encore à l'obstruction et à la viscosité des poumons atteints de mucoviscidose.

III.1.8 Résistance de *P aeruginosa* aux antibiotiques

III.1.8.1 Résistance naturelle

Outre un arsenal assez impressionnant des facteurs de virulence, *P aeruginosa* possède naturellement les mécanismes lui permettant de résister à de nombreux antibiotiques. Cette caractéristique explique en grande partie son succès à l'hôpital où la pression de sélection est forte. La résistance intrinsèque du *P aeruginosa* résulte de l'action combinée de plusieurs mécanismes, potentialisés par la très faible perméabilité de la membrane externe (10 à 100 fois moins que chez *E. coli*). En effet, en limitant la vitesse de pénétration intracellulaire des antibiotiques, cette membrane favorise l'action d'enzymes hydrolytiques ou modificatrices, ou de systèmes d'efflux [78].

Par ailleurs, presque toutes les souches de *P aeruginosa* produisent une β -lactamase à large spectre, dénommée AmpC, dont l'expression est induite par certaines β -lactamines. Cette enzyme appartient à la classe C de Ambler. Elle hydrolyse rapidement les aminopénicillines (amoxicilline et ampicilline), les céphalosporines de première (C1G) et de deuxième (C2G) génération, mais affecte peu, lorsqu'elle est produite à un niveau basal, la ticarcilline (carboxypénicilline), la pipéracilline (uréidopénicilline), les céphalosporines de

troisième génération (C3G) telles que la ceftazidime et le céfépime ou les carbapénèmes (imipénème, méropénème et doripénème). En revanche, par un mécanisme encore mal compris, l'enzyme AmpC est capable de « neutraliser » le céfotaxime et la ceftriaxone, conférant ainsi au *P aeruginosa* une résistance naturelle de bas niveau à ces antibiotiques largement utilisés en milieu hospitalier [79]. Ce phénomène de « neutralisation » explique aussi les images d'antagonisme que l'on peut voir sur un antibiogramme par diffusion lorsqu'un disque de carbapénème est situé au voisinage d'un disque de ceftazidime, de pipéracilline ou de ticarcilline. La β -lactamase, dont la production est fortement induite par le carbapénème, parvient à réduire l'activité de ces trois molécules malgré leur assez bonne résistance à l'hydrolyse.

Il faut noter qu'une autre β -lactamase naturelle appartenant à la classe D de Ambler, appelée OXA-50 ou PoxB, a également été identifiée chez *P aeruginosa* [80, 81]. Toutefois, son rôle dans la résistance naturelle de la bactérie aux β -lactamines reste assez marginal compte tenu de sa faible activité et de son spectre restreint. *P aeruginosa* est capable de produire pas moins de douze systèmes d'efflux actifs. Toutefois, seuls deux de ces systèmes appelés Mex (Multiple efflux) contribuent réellement à la résistance naturelle aux antibiotiques [82].

Les niveaux de sensibilité de *P aeruginosa* aux β -lactamines, aux aminosides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, aux sulfamides, aux macrolides, au triméthoprime et au chloramphénicol dépendent en grande partie de la production constitutive (permanente) d'une pompe dénommée MexAB-

OprM [83], et de la production inductible (déclenchée par la présence d'antibiotique) d'une autre pompe appelée MexXY/OprM [84,85]. Ces systèmes fonctionnent grâce à l'énergie de la membrane cytoplasmique en couplant l'efflux de leurs substrats à l'entrée de protons. La résistance naturelle de *P aeruginosa* résulte donc de la superposition complexe de plusieurs processus qui tendent, soit à inactiver les antibiotiques, soit à les empêcher d'atteindre leur cible intracellulaire.

III.1.8.2 Résistance acquise

P aeruginosa peut utiliser tout un ensemble de mécanismes (tableau III) pour échapper à l'action des antibiotiques auxquels il est habituellement sensible. Certains mécanismes qualifiés d'intrinsèques (propres à l'espèce) apparaissent sous l'effet des mutations spontanées. Ainsi, certains mutants sont capables de surproduire (20 à 500 fois) la céphalosporinase naturelle AmpC, certains de surproduire un ou plusieurs systèmes d'efflux Mex, tandis que d'autres présentent une perméabilité membranaire réduite par altération d'une porine (OprD principalement) ou encore synthétisent des cibles cellulaires ayant perdu toute affinité pour les antibiotiques (cas des fluoroquinolones).

Ces mutations qui surviennent à des fréquences allant de 10^5 , pour les plus fréquentes, à 10^9 , pour les plus rares, confèrent une résistance dite « stable » qui, selon le mécanisme en cause, concerne un nombre plus ou moins important d'antibiotiques antipseudomonas, à des degrés divers. L'émergence des mutants

résistants sous traitement est fréquemment constatée dans les infections à *P aeruginosa*. Parfois, l'expression de ces mécanismes ne dépend pas de mutations mais s'intègre dans un phénomène adaptatif, complexe et transitoire, conditionné par un mode de vie particulier comme le biofilm.

La formation de communautés bactériennes denses (biofilm) modifie, en effet, le comportement individuel des cellules, les rendant souvent beaucoup plus résistantes aux antibiotiques qu'elles ne le sont à l'état isolé (planctonique) [86]. Ce phénomène, difficilement identifiable sur un antibiogramme standard en raison de son caractère fugace, serait à l'origine de mauvaises réponses thérapeutiques, notamment aux aminosides, chez les patients atteints de mucoviscidose. Par ailleurs, l'apparition de nouvelles résistances chez *P aeruginosa* est fréquemment liée à l'acquisition du matériel génétique étranger (plasmide, transposon et intégron) récupéré d'autres bactéries à Gram négatif voire à Gram positif (gènes codant des méthylases de l'ARN 16S). Seul un petit nombre de plasmides de résistance habituellement hébergés par les entérobactéries peut se répliquer chez *P aeruginosa* [87]. Les autres sont rapidement perdus au cours de la multiplication bactérienne. Toutefois, les transposons présents sur la plupart de ces plasmides ne sont pas éliminés pour autant car leur capacité à s'intégrer rapidement dans les génomes assure leur maintien dans cette espèce ainsi que celui des gènes de résistance qu'ils véhiculent. Enfin, les plasmides comme les transposons peuvent porter des structures génétiques, appelées intégrons, capables de capturer les gènes de résistance les plus divers et conférer, de ce fait, une résistance à de nombreux antibiotiques, notamment aux β -lactamines et aux aminosides [88].

Les souches transmissibles ayant infecté de nombreux patients et donc subi de multiples traitements finissent par accumuler toute une variété de mécanismes endogènes et exogènes les rendant résistantes à pratiquement tous les traitements.

Tableau III: Mécanismes de résistance de *P aeruginosa* aux principaux antibiotiques [89].

| Familles d'antibiotiques | Mécanismes |
|---------------------------------|--|
| β-lactamines | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Résistance enzymatique <ul style="list-style-type: none"> - Surproduction de la céphalosporinase AmpC - Acquisition des pénicillinases plasmidiques - Acquisition d'une β-lactamase à spectre élargi (BLSE) - Carbapénémases ▪ Résistance non enzymatique <ul style="list-style-type: none"> - Altération de la porine OprD - Surproduction du système d'efflux actif |
| Aminosides | <ul style="list-style-type: none"> - Production d'enzymes stéréo-spécifiques capables de modifier des fonctions -NH₂ ou -OH bien précises sur les molécules d'aminoside - Imperméabilité |
| Fluoroquinolones | <ul style="list-style-type: none"> - Surproduction des pompes d'efflux MexAB-OprM, MexXY/OprM - Altérations de la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase - Altérations de la sous-unité ParC de la topoisomérase IV - Troubles de perméabilité |
| Fosfomycine [75] | <ul style="list-style-type: none"> - Défaut du transport de l'antibiotique - Enzymes inactivatrices |

III.2 Réservoirs du germe

Les BGNnF sont des bactéries aérobies ubiquitaires, largement présentes dans l'environnement, se développant entre 4 et 41 °C. Elles ne survivent habituellement que quelques heures dans un environnement sec. En revanche, elles peuvent survivre et se multiplier dans l'environnement hydrique même en absence de nutriments, notamment en milieu hospitalier. Ces bactéries saprophytes peuvent coloniser les patients au niveau du nez, de la gorge, du tube digestif et des zones cutanées humides [91]. A l'hôpital, les différents réservoirs et sources de ces BGNnF peuvent être classés en cinq catégories:

- **Milieu hydrique:** la contamination directe du patient peut survenir par l'eau des douches, ou des bains [92] avec un risque épidémique élevé, notamment des unités de soins utilisant l'hydrothérapie comme c'est le cas des patients brûlés. Les BGNnF sont fréquemment isolées dans les siphons, trop pleins ou mousseurs de la robinetterie [91].
- **Matériels:** insuffisamment nettoyés, désinfectés ou insuffisamment séchés. Les exemples de contamination des patients par l'intermédiaire de tels matériels sont très nombreux dans la littérature : endoscopes ou lave-endoscopes [93,94] matériels de nébulisation ou de ventilation, divers matériels réutilisables tels que les appareils de mesure de pression ...[91].
- **Solutions contaminées [91]:** ont été impliquées des médicaments pour aérosols, des solutions orales, ou encore des produits antiseptiques ou désinfectants [95].

- **Mains [91]:** la contamination peut intéresser les ongles ou les mains du personnel soignant. Elle survient à partir d'un patient colonisé ou infecté, des savons ou des crèmes ou directement de l'eau, notamment suite à une contamination des siphons. La transmission croisée par manuportage [96] suspectée depuis longtemps, a été récemment démontrée à l'occasion des phénomènes épidémiques grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire [97].
- **Patients:** la transmission directe à partir des patients colonisés ou infectés; plusieurs études réalisées ont conduit à des recommandations de sectorisation pour les patients infectés ou colonisés. Même entre patients colonisés par *P aeruginosa*, il a été démontré la possibilité de transmission croisée de souches différentes sans l'intermédiaire de personnels ni de matériels de soins [93].

III.3 Modes de transmission

À l'échelle individuelle, ces bactéries peuvent être sélectionnées par des traitements antibiotiques à large spectre; en revanche, à l'échelle d'un service de soins ou d'un hôpital, la part des colonisations et/ou infections liées à des mesures d'hygiène défectueuses peut être importante, voire prépondérante, comme lors de survenue des phénomènes épidémiques [98]. Le risque pour un patient non encore colonisé d'acquérir *P aeruginosa* pendant sa prise en charge médicale est de 1% si les mesures d'hygiène, ne sont pas respectées [99]; la survenue ultérieure d'une infection par ce même germe est majoritairement liée à une rechute et non à une récurrence [100]. De plus, ces bactéries ont la capacité d'adhérer aux matériaux qu'elles enrobent par un biofilm protecteur. Ainsi, dans une étude portant sur 25

sondes d'intubation des voies aériennes, 96 % d'entre elles étaient partiellement colonisées en microscopie électronique et 84 % étaient revêtues d'un biofilm bactérien [91].

L'environnement hydrique comme les siphons des postes de lavage des mains peut servir de réservoir et être à l'origine de transmissions croisées au patient [101]. Une transmission nosocomiale de *P aeruginosa* a été observée à Hanovre en 1980. D'abord Le même clone a causé des infections chez les brûlés, un an plus tard, il s'est étendu au sein de l'unité de soin intensif et un an plus tard, une vague épidémie a été observée chez les patients mucoviscidosiques de l'hôpital [99]. C'est pourquoi les mesures de désinfection des siphons, tout particulièrement dans les unités protégées, doivent être systématisées. La désinfection des mains par une solution hydro alcoolique permettant de s'affranchir d'une éventuelle contamination des mains lors du lavage des mains, c'est une méthode intéressante pour limiter le risque du manuportage de ces bactéries.

Le rôle de la transmission entre patients par rapport à l'environnement est encore mal déterminé. Il semble que la transmission inter-patient intervienne principalement entre membres d'une même famille ou dans des situations de grande proximité comme les camps de vacances ou les centres de prise en charge avec une forte densité de patients. La source initiale de contamination reste cependant inconnue pour la plupart des patients [4].

III.4 Facteurs favorisants [91]

La pathogénicité de ces bactéries est multifactorielle prenant en compte l'état immunitaire du sujet colonisé et leurs propres facteurs de virulence. Il est bien documenté, pour de nombreuses bactéries, que la virulence peut varier dans le temps ou même évoluer d'une forme non pathogène vers une forme pathogène, comme c'est le cas sous l'action des bactériophages [91]. Les principaux facteurs favorisants la colonisation sont:

- Hyperviscosité du mucus: due à une déshydratation par modification des caractéristiques ioniques et à une augmentation de la sulfatation des protéoglycanes; ce qui conduit à une diminution de la clairance mucociliaire et aussi à une augmentation de l'adhésion bactérienne au mucus.
- Défenses immunitaires locales diminuées: les défensines trachéo-bronchiques inhibées par le NaCl et un état inflammatoire local précoce.
- Adhérence bactérienne favorisée: Suite à la production d'un récepteur cellulaire ganglioside (asialo-GM1) par les tissus lésés... [102].

III.5 Aspect épidémiologique

Ces dernières années, notamment grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire, les études épidémiologiques ont permis de montrer que les infections dues à *P aeruginosa* sont endémo-épidémiques avec une part de transmission croisée non négligeable pouvant atteindre 50 % des cas [103].

En général, les services de soins intensifs sont des unités à potentiel endémique élevé pour cette bactérie qui est à l'origine d'environ 18 % des infections nosocomiales contre seulement 6 % dans les services de médecine et de Chirurgie [104]. Dans les services de soins intensifs, *P aeruginosa* évolue habituellement par bouffées épidémiques limitées sur un fond sporadique. Des phénomènes épidémiques de grande ampleur pouvant se greffer sur ce tableau. Dans ce type de situation, toute surveillance épidémiologique devra donc inclure des prélèvements de dépistage [105,106].

P aeruginosa est l'espèce bactérienne la plus fréquemment rencontrée au cours des infections bronchiques chez les patients mucoviscidosiques. 39,7 % des patients mucoviscidosiques, étaient infectés par *P aeruginosa* en 2013, dont 21,1 % étaient infectés de façon chronique et 6,5 % par des souches de *P aeruginosa* multi-résistantes. Durant la Colonisation chronique à *P aeruginosa* plus de 50 % des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements pendant cette période) et/ou augmentation significative des Ac anti *P aeruginosa* (selon le laboratoire). La Colonisation multi-résistante est caractérisée par une résistance à tous les antibiotiques dans au moins deux classes d'antibiotiques [1]. Le pourcentage des patients mucoviscidosiques infectés par *P aeruginosaa* diminué de 4,8 % entre 2001 et 2013. Cette diminution semble profiter à l'émergence de nouvelles espèces bactériennes (figure 7).

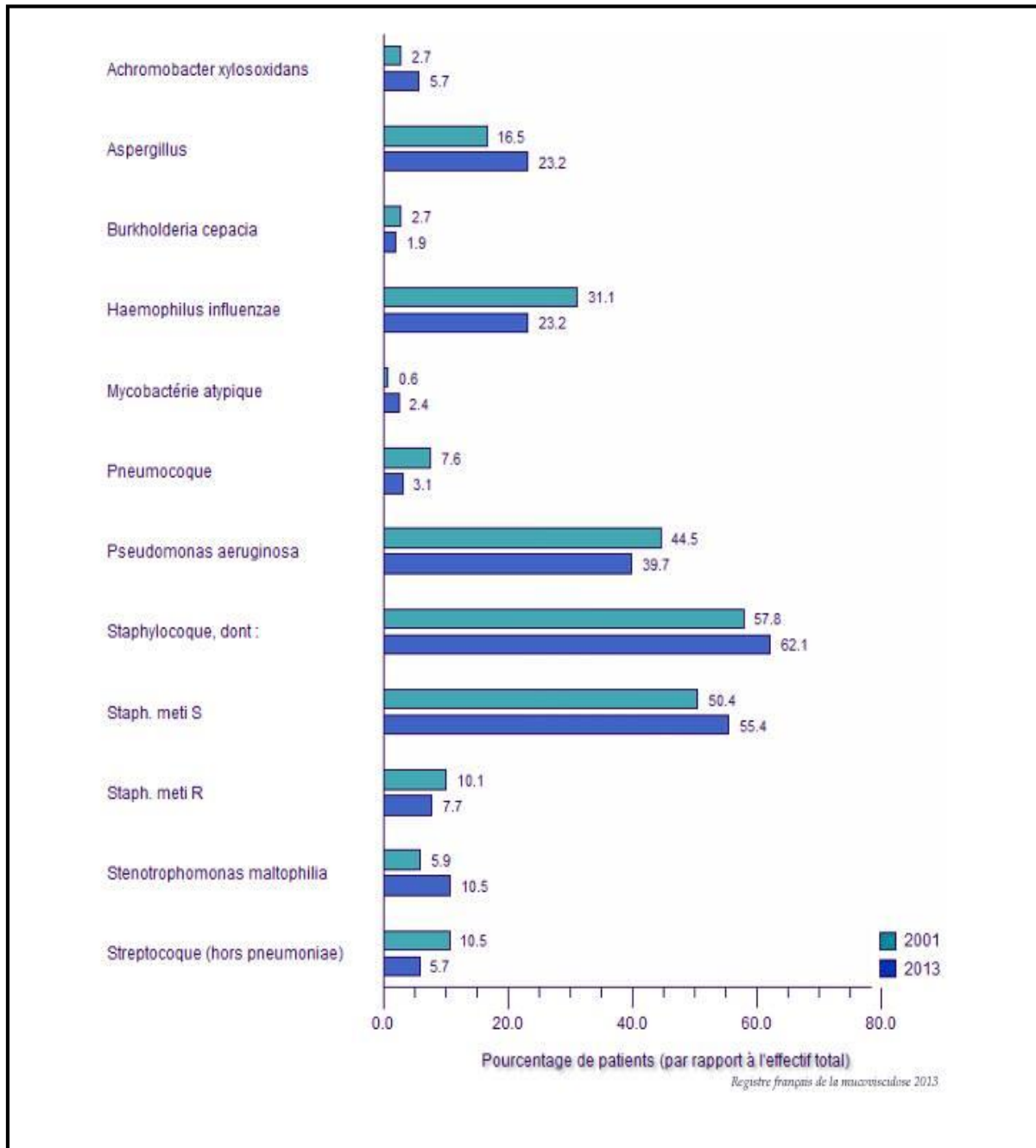


Figure 7: Répartition des germes respiratoires isolés des patients atteints de mucoviscidose en 2001 et 2013 [1].

IV Physiopathologie

IV.1 A l'état normal [107]

La surface de l'épithélium respiratoire possède un pouvoir bactéricide naturel avec des défensines capables d'éradiquer *P aeruginosa*. Dans les voies respiratoires, *P aeruginosa* va adhérer aux protéines CFTR et s'internaliser. La desquamation cellulaire et l'escalator mucociliaire élimineront les bactéries dans les cellules desquamées.

IV.2 Au cours de la mucoviscidose [107]

Différents mécanismes vont expliquer l'implantation et la persistance de *P aeruginosa* au cours de la mucoviscidose. Un déficit du pouvoir bactéricide naturel de l'épithélium respiratoire, associé à une osmolarité élevée dans les voies respiratoires, va neutraliser les défenses et les peptides cationiques antibactériens. Une modification de l'adhésion bactérienne est la conséquence d'une mutation CFTR entraînant une diminution de l'internalisation et de la clairance. Une hyperexpression apicale des récepteurs GM1 est observée favorisant l'adhésion d'un plus grand nombre de germes. Enfin, chez les sujets atteints de mucoviscidose une déplétion ionique conduit à une diminution du liquide périciliaire et à la formation d'une hypersécrétion d'un mucus plus adhérent avec comme conséquence l'arrêt de la clairance mucociliaire. Lorsque *P aeruginosa* arrive dans ce contexte, il ne pourra pas être éliminé.

Les patients peuvent s'infecter lors des contacts avec des sécrétions respiratoires ou avec d'autres patients infectés. Les enfants d'une même fratrie

atteints de mucoviscidose sont colonisés par des souches identiques ou étroitement liées. Les infections croisées sont donc fréquentes en cas de contact intime et prolongé [99].

IV.3 Chronicisation de l'infection [107]

Au cours des rechutes, *P aeruginosa* va pénétrer par l'intermédiaire de son flagelle dans les zones hypoxiques du mucus, va s'adapter à cette niche hypoxique, produire des alginates et un biofilm et finalement former des macrocolonies. L'alginate est un exopolysaccharide dont la production est dépendante des facteurs environnementaux (osmolarité et hypoxie) et de l'adhésion. L'alginate augmente par 2 à 3 le poids de la bactérie et par 10 l'épaisseur du biofilm. L'apparition de ces souches mucoïdes synthétisant l'alginate est un témoin de passage à la chronicité.

V Aspect clinique

V.1 Etapes de colonisation du tractus respiratoire par *P aeruginosa* [108]

- **Primocolonisation:** présence de *P aeruginosa* dans l'arbre bronchique, sans signes directs (manifestations cliniques) ou indirects (anticorps sériques spécifiques) d'infection.
- **Infection bronchopulmonaire:** primocolonisation associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour *P aeruginosa*, l'infection peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'AC sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives.

- **Colonisation intermittente:** c'est la période pendant laquelle l'isolement de la bactérie est inconstant, les cultures seront tantôt négatives, tantôt positives (Figure 8). Cette étape est caractérisée par l'isolement de plusieurs souches différentes
- **Colonisation chronique:** présence de *P aeruginosa* dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois attestée par au moins 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signes directs (manifestations cliniques) ou indirects (AC) d'infection.
- **Infection bronchopulmonaire chronique:** colonisation chronique associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour *P aeruginosa*, l'infection chronique peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'AC sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives.

La différence entre colonisation et infection tient à l'identification de la réponse de l'hôte : réponse humorale ou manifestations cliniques.

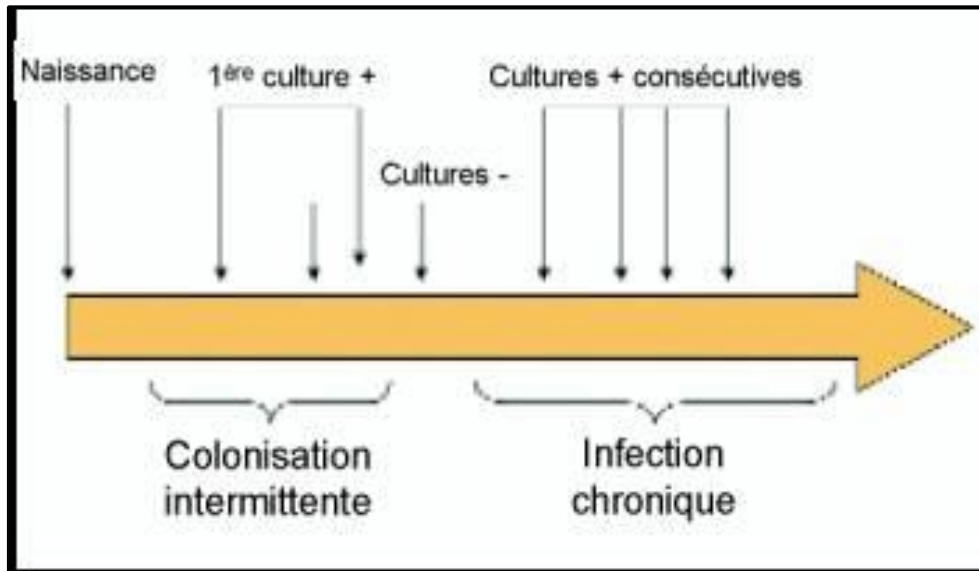


Figure 8: Evolution naturelle de l'atteinte pulmonaire à *P aeruginosa* [109].

V.2 Symptômes [110]

Chez le jeune enfant, l'atteinte respiratoire peut être peu ou asymptomatique alors qu'une colonisation chronique bactérienne et que des lésions parenchymateuses sont parfois déjà évoluées. L'évolution de la pathologie respiratoire sera surveillée sur des critères cliniques, bactériologiques, radiologiques et fonctionnels. De façon très variable et encore actuellement peu prévisible, les symptômes respiratoires vont évoluer par poussées successives au cours des années. Ces poussées sont liées à des infections bronchopulmonaires.

Les poussées se manifestent cliniquement par une augmentation de la toux et des expectorations spontanées ou induites par le drainage bronchique actif. Les sécrétions bronchiques sont alors souvent plus épaisses et purulentes. Parfois s'y

associent une diminution de la tolérance à l'effort, une dyspnée, une asthénie, une diminution de l'appétit ou une perte de poids, plus rarement de la fièvre. L'auscultation est souvent pauvre. Les sibilants sont plus rares et parfois liés à une obstruction bronchique par des sécrétions épaisses. Ils disparaissent alors après une séance de drainage bronchique. Ils peuvent également exister en cas d'asthme associé. Les dilatations des bronches se traduisent à l'auscultation par des craquements caractéristiques. Ces signes auscultatoires sont souvent discrets, surtout chez le nourrisson et le jeune enfant. Chaque poussée d'exacerbation s'accompagne d'une dégradation respiratoire parfois non réversible. Leur répétition doit faire rechercher une non compliance aux traitements, des foyers infectieux chroniques sinusiens mal soignés, une insuffisance de drainage bronchique, une recherche de germes multirésistants.

Lorsque le tableau clinique n'est pas complet, des examens complémentaires permettent de diagnostiquer de façon précoce les poussées: on considère généralement qu'une diminution de plus de 10 % du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) lors de la spirométrie, chez un enfant fournissant des valeurs reproductibles, est significative. Cet examen permet d'anticiper une dégradation clinique plus importante et de décider des mesures thérapeutiques nécessaires. La réalisation d'une imagerie n'est pas systématique lors de chaque poussée mais permet de rechercher des modifications par rapport aux clichés précédents. La radiographie pulmonaire est souvent suffisante mais le scanner thoracique est utile du fait de sa précision et des arguments orientant parfois vers un pathogène plutôt qu'un autre. Progressivement apparaissent un hippocratisme

digital parfois dès l'âge de 5 ans, et une dystrophie thoracique. Le thorax est non compliant, distendu, déformé en carène par la projection antérieure du sternum et une cyphose dorsale avec un enroulement des épaules. La dyspnée est souvent mésestimée chez l'adulte.

La répétition des poussées infectieuses et l'inflammation chronique des bronches conduisent à l'insuffisance respiratoire sur le long terme, parfois associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une insuffisance cardiaque droite. Des complications qui peuvent être sévères peuvent survenir: Hémoptysies; Hyperréactivité bronchique ...

VI Diagnostic bactériologique

VI.1 Prélèvements [108]

Le lavage broncho-alvéolaire est le prélèvement bactériologique de référence auquel sont comparées les autres techniques de prélèvement. En effet, le LBA est un examen invasif qui nécessite souvent une sédation et n'est pas indemne de morbidité. De plus, il ne peut être répété aisément. Chez un patient qui crache, qui peut être optimisé par une séance de kinésithérapie respiratoire, en absence d'expectoration spontanée, un écouvillonnage pharyngé, technique actuellement validée et fréquemment utilisée chez l'enfant; cette technique peut comporter soit un écouvillonnage de l'arrière-gorge sans toucher à la paroi postérieure du pharynx au décours d'un effort de toux, soit un écouvillonnage direct de la paroi postérieure du pharynx et des piliers des amygdales. L'aspiration naso-pharyngée, après une séance de kinésithérapie respiratoire, est applicable à tous les âges. Bien que fréquemment utilisée chez le nourrisson. L'expectoration

induite, proposée récemment, est obtenue par nébulisation du sérum salé hypertonique à concentration croissante après inhalation de bêta-2-mimétiques et sous surveillance de la fonction respiratoire. Elle permet d'obtenir des sécrétions chez la plupart des sujets de plus de 6 ans qui ne crachent pas spontanément et comporte une moindre morbidité que le LBA.

VI.2 Examen direct

- Examen cytologique: numération des cellules par champ après coloration du May Grunwald Giemsa. La qualité du prélèvement est évaluée en fonction des résultats de l'examen cytologique;
 - Cellules pharyngées < 25/champ (si > 25/champ: rejeter l'échantillon).
 - Leucocytes > 25/champ: échantillon bon.
 - < 25 + flore monomorphe: échantillon bon.
 - < 25 + flore polymorphe: rejeter l'échantillon.
- Coloration de gram: on réalise un frottis à la coloration de Gram qui montre des bacilles gram négatif (Figure 9)[111]. La culture dépend des résultats de l'examen direct:
 - Flore monomorphe + PN > 25/ champ: cultiver.
 - Prédominance d'un germe + PN > 25/champ: cultiver.
 - Autres situations: ne pas cultiver.

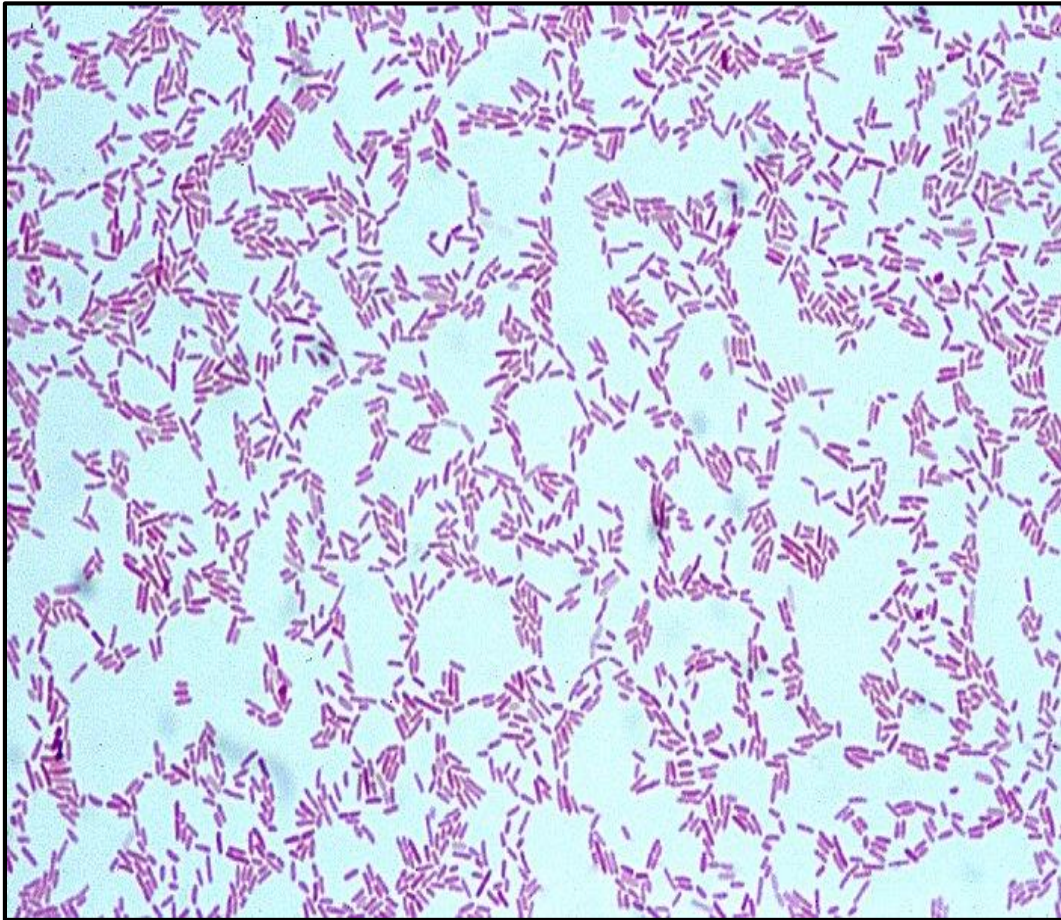


Figure 9: *P aeruginosa* en coloration de Gram [112].

VI.3 Identification biochimique

La production d'oxydase est un caractère d'orientation qui se révèle positif (figure 10).



Figure 10: Test d'oxydase positif [113].

L'identification biochimique utilise les réactions d'oxydation de certains sucres avec production d'acides. Celles-ci se font dans des milieux peu tamponnés et peu peptonés comme les milieux « OF » (Oxydation-Fermentation) de Hugh et Leifson. Les réactions d'assimilation basées sur l'utilisation comme seule source de carbone et d'énergie de nombreux substrats hydrocarbonés (réalisation de l'auxanogramme dans un milieu minéral simple) sont également utilisés. La galerie API 20NE est un système d'identification qui combine les deux tests (8 épreuves conventionnelles et 12 épreuves d'auxanogrammes). Elle est incubée entre 30°C et 37°C pendant 24 à 48 heures avant son interprétation (Figure 11). Les milieux A et B de King (production de pyocyanine et pyoverdine) sont aussi employés pour l'identification doivent être incubés en aérobiose (capsules dévissées) à 30°C, pendant 24 à 72 heures[32,34,114].



Figure 11: Galerie Api 20NE [115].

VI.4 Culture [116,117]

P aeruginosa se développe facilement sur milieux ordinaires en aérobose stricte. La culture est possible à 41°C. Les colonies ont une fluorescence sous lumière ultraviolette, odeur fruitée. Pour les prélèvements plurimicrobiens, il est bon d'utiliser le milieu sélectif au Cétrimide. Sur les milieux électifs pour entérobactéries, il forme des colonies "lactose -"; sur le milieu de Kligler en particulier elles apparaissent rouge en surface (lactose -) et inchangées en profondeur (pas de culture en anaérobiose et pas de production d'H₂S). En surface, la culture présente des reflets métalliques assez évocateurs. Les souches isolées des prélèvements respiratoires donnent généralement des colonies muqueuses « M ». Les milieux King A et King B favorisent la production des pigments du *P aeruginosa* et facilitent grandement le diagnostic (pyocyanine sur le milieu King A et pyoverdine sur le milieu King B, certaines souches produisent un pigment

rouge: la pyorubrine). La production de pyocyanine suffit même à identifier l'espèce mais rappelons que 5 à 10% de *P aeruginosa* sont non pigmentés et 1% produisent un pigment rouge ou noir.

VI.5 Antibiogramme

VI.5.1 Principe

L'antibiogramme permet de connaître la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique. On détermine alors une concentration minimale inhibitrice (CMI). Selon la CMI les souches bactériennes sont classées en trois catégories: sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) [32]. Il se fait selon deux techniques:

- **Antibiogramme en milieu solide:** C'est la méthode de référence appelée aussi méthode par diffusion. Des disques de papier filtre imprégnés d'antibiotique sont déposés sur la gélose préalablementensemencée. Après incubation, le diamètre de la zone d'inhibition de croissance de la bactérie est mesuré (Figure 12). Ce paramètre permettra de déterminer la CMI grâce à des courbes de concordances [32].

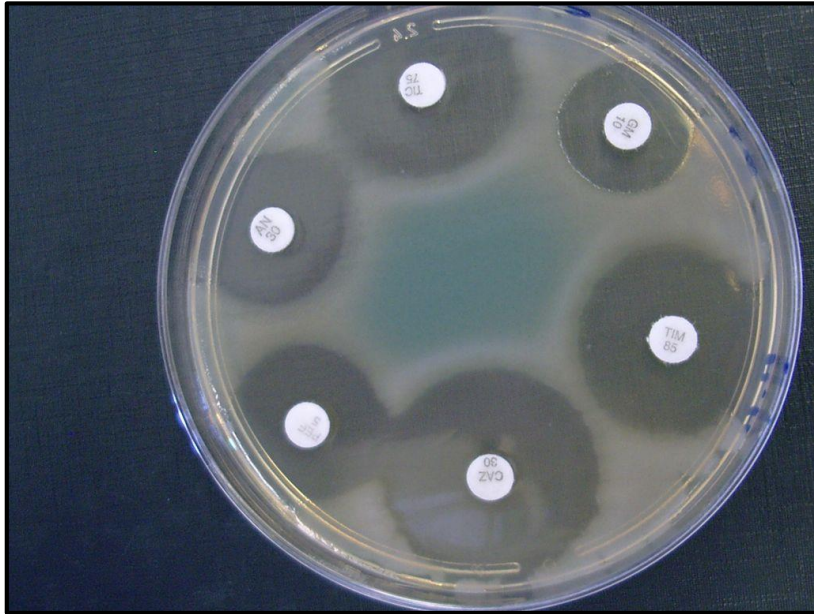


Figure 12: Antibiogramme en milieu solide de *P aeruginosa* [118].

La méthode E-test® est une variante de cette méthode permet une mesure directe de la CMI. On applique une bandelette (graduée en valeurs croissantes de CMI sur le côté face et imprégnée d'un gradient continu de concentrations d'antibiotiques) sur le côté en contact avec la gélose ensemencée. Après 18 heures d'incubation on détermine la CMI (point d'intersection de la bandelette avec la zone d'inhibition) [32].

- **Antibiogramme en milieu liquide:** C'est une technique automatisée. Non utilisée pour les souches mucoïdes; dans ce cas on a recours à l'antibiogramme en milieu solide [32].

VI.5.2 Principaux antibiotiques à tester sur *P aeruginosa*

Les antibiotiques actifs sur *P aeruginosa* à tester (tableau IV).

Tableau IV: Classification des principaux antibiotiques actifs sur *P aeruginosa* [119].

| Antibiotiques | Familles | Mode d'action |
|----------------|------------------------------------|--|
| Ticarcilline | Carboxypenicillines | Les β -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne. |
| Aztréonam | Monobactames | |
| Imipénème | Carbapénèmes | |
| Céftazidime | Céphalosporines de 3ème génération | |
| Amikacine | Aminoglycosides | Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne (ils sont bactéricides). |
| Gentamicine | | |
| Colistine | Polymyxine | Agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie. |
| Ciprofloxacine | Quinolones de 2ème génération | Ils inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe « ADN-gyrase » en empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien. |

VI.6 Technique de sérotypage

La méthode de sérotypage utilise le marqueur phénotypique le plus courant de *P aeruginosa*, qui est l'antigène LPS [120]. *P aeruginosa* est sérologiquement hétérogène et au moins 17 sérotypes spécifiques d'antigènes LPS ont été décrits [121]. La détection de ces antigènes par agglutination sur lame forme la base de la plupart des méthodes de STY. Le STY permet la caractérisation de la plupart des souches de *P aeruginosa* possédant un LPS de forme lisse, mais montre une faible discrimination par rapport au LPS rugueux, typique des souches associées à la mucoviscidose [122,123].

L'état de l'infection prolongée, rend la synthèse du LPS O des souches de *P aeruginosa* considérablement réduite. En effet, ces souches se caractérisent par une disparition de l'antigène LPS bande B et sont associées à la perte du caractère sérotypable [124]. 50 à 70% des isolats prélevés chez les patients mucoviscidosiques se trouvent polyagglutinables ou non typables [123]. En conséquence, le STY est d'une utilité limitée, une fois appliqué aux souches de *P aeruginosa* isolées chez les patients mucoviscidosiques. En revanche, cette méthode montre une haute typabilité et reproductibilité dans le typage des souches isolées des patients ayant d'autres pathologies [125]. De plus, le STY a un pouvoir discriminatoire limité, car il existe seulement 17 sérotypes potentiels pouvant être identifiés [120,126]. Le STY est généralement la méthode de phénotypage la plus appliquée dans le typage des souches de *P aeruginosa* isolées des patients mucoviscidosiques. Malgré ces faiblesses, cette méthode a été employée pour

répondre à des questions au sujet de l'épidémiologie de *P aeruginosa*, comme la fréquence des infections croisées entre patients mucoviscidosiques [127].

Le STY proposé en 1957 par Habs distingue actuellement 17 sérotypes prédominants et trois beaucoup plus rares identifiés récemment. Les réactifs commercialisés sont des sérums tests polyclonaux de lapin obtenus après injection de *P aeruginosa* tués par la chaleur à laquelle résiste l'antigène O. Ils permettent d'identifier les 16 sérotypes les plus fréquents [124].

VI.7 Technique de géotypage

Les méthodes de typage moléculaire ont suscité une attention accrue ces dernières années en tant qu'outils utiles dans l'analyse de l'épidémiologie moléculaire des souches de *P aeruginosa* et dans le contrôle des infections. Ces méthodes se distinguent par un pouvoir discriminatoire suffisamment élevé pour examiner la vraie identité des isolats cliniques [128]. Chez les patients mucoviscidosiques, différentes méthodes moléculaires ont été proposées dans le typage de *P aeruginosa* permettant notamment à mieux définir l'épidémiologie des infections dues à ce pathogène [129]. Cependant, l'application de ces méthodes dans le typage de routine est encore restreinte, même si certaines méthodes ont été proposées, comme la RAPD ou la Rep-PCR [130].

La mise en place rapide d'un traitement antibiotique agressif, lors de la primo-infection par *P aeruginosa*, permet d'espérer une éradication et de retarder la colonisation chronique [131]. La PCR permet une détection précoce de la présence de *P aeruginosa* [132].

Les techniques habituelles d'identification, telles que la mise en culture ou l'étude des caractères biochimiques, ont des limites. De plus, des confusions sont possibles à cause des variations phénotypiques de la bactérie. Ces variations peuvent consistées en l'arrêt de la production de pigment, au passage à un phénotype mucoïde ou l'apparition d'un polysaccharide rugueux dépourvu d'antigène O. Les souches mucoïdes vivantes en anaérobiose se développent difficilement dans les conditions de culture habituelles en aérobie. Les poumons des patients mucoviscidosiques abritent de nombreuses bactéries, des erreurs d'identification entre *P aeruginosa* et des bacilles à Gram négatif voisins peuvent être commises, lorsque l'on utilise les milieux de culture habituels [133].

La PCR permet d'augmenter le taux de détection des bactéries, comparativement à la culture, ainsi que la qualité de l'identification. Lors d'une PCR, plusieurs gènes peuvent être ciblés. La spécificité de la technique dépend en grande partie du choix de l'amorce. En effet, il est primordial d'utiliser des amorces qui se lient uniquement aux gènes cibles. Il est à noter que *P aeruginosa* est capable d'échanger du matériel génétique avec d'autres bactéries pouvant avoir un impact sur la spécificité de la PCR [134].

Autres méthodes de typage moléculaire ont été décrites comme les techniques d'amplification génique aléatoire et la ribotypie. Les techniques d'amplification géniques aléatoires, bien que moins discriminantes que l'ECP (électrophorèse en champ pulsé), sont des techniques plus rapides qui permettent un premier criblage des isolats. La ribotypie est une technique stable dans le

temps, utilisable lors de phénomènes épidémiques et pouvant être automatisée mais son pouvoir discriminant est un peu moindre que l'ECP [135].

La sélection des isolats pour le typage et l'analyse des données (au mieux avec l'aide des systèmes informatiques) doivent être réalisées selon les recommandations internationales. À elles seules, les techniques de biologie moléculaire, bien que performantes techniquement, sont insuffisantes pour permettre une analyse détaillée de l'épidémiologie de ces bactéries hospitalières. En effet, l'interprétation finale des résultats doit absolument prendre en compte l'ensemble des données épidémiologiques, notamment la chronologie d'isolement et le mode de transmission suspecté.

VI.8 Dosage des anticorps

Il n'a guère d'intérêt dans les infections aiguës car l'isolement de la souche est facile mais peut être intéressant pour différencier une infection chronique d'une colonisation occasionnelle, en particulier pour les malades atteints de mucoviscidose. On cherche les anticorps par électrosynérèse, par technique ELISA ou par western-blot en présence d'une "soupe" antigénique, constituée d'un ultrasonat d'un mélange de culture de plusieurs sérotypes [136]. Les antigènes sont formés par un lysat de *P aeruginosa*, d'élastase ou d'exotoxine A, ils vont migrer sous l'effet du champ électrique imposé au gel d'agarose. Lorsqu'un antigène rencontre un anticorps, il y a formation d'un arc de précipitation; dont la hauteur est proportionnelle à la concentration en antigène [137].

La recherche d'anticorps anti-pseudomonas permet de pallier le manque de sensibilité de la culture. Le suivi sérologique est susceptible de révéler une production précoce d'anticorps chez les malades, parfois, avant même la mise en évidence de la bactérie par culture [138]. Ainsi, on peut mettre en place un protocole thérapeutique précoce.

VII Traitement

L'antibiothérapie dirigée contre *P aeruginosa* représente un progrès majeur dans le traitement de la mucoviscidose: en effet, une prise en charge efficace de la primocolonisation et de l'infection est associée à une amélioration significative du pronostic. Les modalités de l'antibiothérapie sont conditionnées par les particularités bactériologiques de *P aeruginosa*. La primocolonisation se fait habituellement par des souches sauvages, sensibles aux antibiotiques habituels. Le passage à la chronicité se traduit par des modifications des souches qui s'adaptent au milieu en sécrétant des quantités importantes d'un exopolysaccharide visqueux (alginate) qui lui confère un aspect mucoïde sur les milieux de culture. Ce biofilm épais, adhérent, diminue notablement l'efficacité bactéricide des antibiotiques, en particulier celle des aminosides.

L'effet bénéfique des antibiotiques sur ce type de souche résulterait de la baisse de production des facteurs de virulence de la bactérie plus que de la réduction de l'inoculum bactérien. Cela pourrait expliquer certaines discordances observées entre les résultats bactériologiques et l'amélioration clinique (discordance des résultats in vitro et in vivo). L'amélioration clinique doit toujours être privilégiée comme critère d'efficacité [108].

VII.1 Stratégie antibiotique

VII.1.1 Traitement de la primo-infection et éradication précoce

Récemment, il a été montré l'intérêt de l'association ciprofloxacine, aérosols de colimycine, pendant trois semaines si le germe a été isolé deux fois au plus, ou pendant trois mois si le germe a été isolé plus de deux fois [139].

En cas de colonisation importante, surtout si l'enfant a moins de cinq ans, une cure (associant une aminoside et une céphalosporine de troisième génération si la souche est sensible à la ceftazidime, ou un carbapénème si elle est résistante) prolongée jusqu'à négativation de l'examen cyto bactériologique des crachats, en pratique 15 à 21 jours. Une fluoroquinolone peut être adjointe si la symptomatologie est sévère. Une antibiothérapie par voie inhalée est associée pendant la cure puis poursuivie ensuite pendant trois à six mois. L'examen cyto bactériologique des crachats est vérifié tous les mois. Si le *P aeruginosa* persiste ou réapparaît, une deuxième cure par voie intraveineuse est indiquée [139].

Chez l'enfant de plus de cinq ans ayant une faible colonisation, un traitement par antibiotique inhalé associé à la ciprofloxacine pendant trois semaines est proposé. Si le germe est éradiqué, l'antibiotique inhalé est continué pendant trois à six mois. Dans le cas contraire, une cure d'antibiotique parentérale est réalisée [139].

Le protocole danois en 3 étapes n'est pas validé, mais les résultats publiés, malgré les biais méthodologiques, permettent de le proposer comme alternative:

- Etape 1: association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os (30 mg /kg-1 j -1 en 2 prises) et d'aérosols de colistine (1 million d'unités 2 fois par jour);
- Etape 2: si *P aeruginosa* isolé plus d'une fois en 6 mois : association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour);
- Etape 3: si *P aeruginosa* isolé pour la 3 ème fois dans les 6 mois : association pendant 3 mois de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour);

VII.1.2 Traitement de l'infection chronique

VII.1.2.1 Traitement des exacerbations

Il est recommandé de traiter les exacerbations, de préférence par voie IV. Une bithérapie par bêta- lactamine et tobramycine est recommandée pendant au moins 14 jours (durée non validée). La ciprofloxacine per os n'est pas recommandée en raison d'une moindre efficacité bactériologique. En cas de souches multirésistantes, une trithérapie, non validée, est proposée en ajoutant la ciprofloxacine per os à la bithérapie. La colistine par voie IV reste un choix possible. L'école danoise a rapporté une réduction du taux de mortalité annuelle de 10 à 20 % avec une antibiothérapie séquentielle au long cours systématique [108,139,140].

VII.1.2.2 Traitement systémique

Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative aux cures d'antibiotiques systématiques par voie IV tous les 3 mois. Il est validé pour la tobramycine, par cure de 28 jours avec un nébuliseur approprié, suivie de 28 jours sans traitement. Ce schéma est possible à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg, 2 fois par jour, la durée de traitement validée par l'AMM étant de 96 semaines. Des signes minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées, sans qu'une règle soit établie. Le recours à la ciprofloxacine per os en inter cure peut être envisagé lorsque les cures IV se rapprochent. L'association de cotrimoxazole à la ciprofloxacine n'est pas justifiée. Les macrolides, dont l'azithromycine, auraient une place dans le traitement de l'infection chronique (indication hors AMM). La poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois. Il faut favoriser, si possible, les traitements à domicile. La mise à disposition de diffuseurs portables et de « sets » de perfusion prêts à l'emploi facilite la pratique ambulatoire [108].

VII.2 Transplantation pulmonaire [141]

Elle est proposée en dernier recours lors d'une antibiodépendance et une atteinte respiratoire grave et évolutive. Le type de greffe recommandé dans le cas d'une mucoviscidose est la greffe bipulmonaire séquentielle: elle consiste en la pratique au cours d'une même intervention de deux transplantations mono-

pulmonaires successives. La transplantation bi-pulmonaire ou double mono-pulmonaire présente un avantage indéniable par rapport à la mono-pulmonaire, car outre le dilemme du choix du côté à transplanter, elle permet le traitement curateur de la pathologie pulmonaire sous-jacente et soustrait le receveur aux risques potentiels à long terme du poumon natif (la cancérisation ou les infections). Le nombre de greffes mono-pulmonaires est d'ailleurs stable depuis 1993, tandis que le nombre de greffes bi-pulmonaires ne cesse d'augmenter.

VII. 3 Perspectives thérapeutiques

VII.3.1 Antibiotiques par voie inhalée

L'utilisation d'antibiotiques inhalables, en traitement d'entretien, fait partie des traitements chroniques ayant pour but de limiter au maximum la récurrence des exacerbations chez les patients colonisés par *P aeruginosa* [142].

On dispose depuis plusieurs décennies de la tobramycine et de la colimycine, en solution pour inhalation en nébulisation. Ces aérosols sont administrés soit deux fois par jour (tobramycine) par cycles « on-off » de 28 jours, soit quotidiennement, une à deux fois par jour (colimycine). Leur préparation et leur réalisation prennent entre 20 et 30 minutes. Depuis 2010, l'aztréonam en solution pour inhalation est également à disposition des patients dès l'âge de 6 ans colonisés chroniquement par *P aeruginosa*. Cette molécule, d'efficacité comparable à la tobramycine en nébulisation, impose toutefois la réalisation de 3 nébulisations par jour par cycle de 28 jours [143,144]. Cette contrainte limite actuellement l'utilisation en première intention.

L'apparition de nouvelles modalités d'administration (poudre sèche) de certains antibiotiques constitue une réelle avancée pour les patients en termes de contrainte thérapeutique et probablement d'observance des traitements. En effet, depuis 2012, les patients ont à leur disposition une formulation de tobramycine en poudre sèche. Son administration biquotidienne, à la posologie de quatre capsules de 112 mg chacune en cycles alternés de 28 jours, est équivalente à la nébulisation de tobramycine [145]. Le gain du temps par rapport à la Tobramycine en aérosol est évident (entre 3 et 5 minutes le matin et le soir). Deux études contrôlées regroupant au total 655 patients ont permis de démontrer une efficacité et une tolérance identique à la tobramycine en aérosol et une amélioration significative en comparaison à un placebo [145,146].

La colimycine en poudre pour inhalation en gélule est proposée à la posologie d'une gélule de 125 mg de colistiméthate de sodium deux fois par jour. Un essai randomisé et contrôlé, la comparant à la tobramycine en nébulisation, a montré sa non-infériorité [147]. Le dispositif a obtenu une autorisation européenne en 2012 [148].

Les liposomes sont des structures de taille nanométrique, formés par des bicouches lipidiques concentriques, emprisonnant entre elles des compartiments aqueux. On en obtient à partir d'une grande variété de lipides amphiphiles, dont les plus couramment utilisés sont les phospholipides. Ce sont des systèmes de délivrance d'antibiotiques; ils augmentent la biodisponibilité et au contraire diminuent la toxicité. Actuellement 3 molécules en étude : la tobramycine, l'amikacine (aminoglycosides), et la polymyxine B (polymyxines)[149,150].

VII.3.2 Inhibition du QS

La forte prévalence de la multi-résistance aux antibiotiques de *P aeruginosa* et l'absence du développement de nouveaux antibiotiques nécessitent d'explorer d'autres voies thérapeutiques. L'inhibition du QS s'inscrit tout à fait dans cette démarche. A la différence des antibiotiques, l'inhibition du QS n'a pas d'action directe sur la croissance bactérienne mais sur la réduction de la virulence de *P aeruginosa*. Il est ensuite nécessaire que le système immunitaire du patient élimine les germes rendus moins virulents. Cependant, cette voie thérapeutique ne sera efficace qu'à la seule condition que la souche responsable de l'infection exerce une virulence principalement contrôlée par le QS. Actuellement, trois cibles potentielles peuvent être envisagées pour inhiber le QS:

- La synthèse et l'activité des AHL;
- La formation des complexes LasR et RhlR avec les AHL correspondants;
- La transcription de lasR/lasI et rhlR/rhII par les activateurs [50].

De nombreuses molécules d'origine naturelle dont l'ail inhibent le QS chez les patients mucoviscidosiques mais le mécanisme est encore inconnu [151]. De plus, l'activité des macrolides chez les patients mucoviscidosiques pourrait être expliquée par une inhibition du QS [50].

VII.3.3 Thérapie pharmacologique

Cette approche thérapeutique présente l'intérêt d'agir directement sur le défaut biologique de base lié au dysfonctionnement de CFTR. Ces molécules sont

dites « correctrices » ou « activatrices ou potentiatrices » selon l'étape de la synthèse de CFTR sur laquelle elles agissent (figure 13) [152,153].

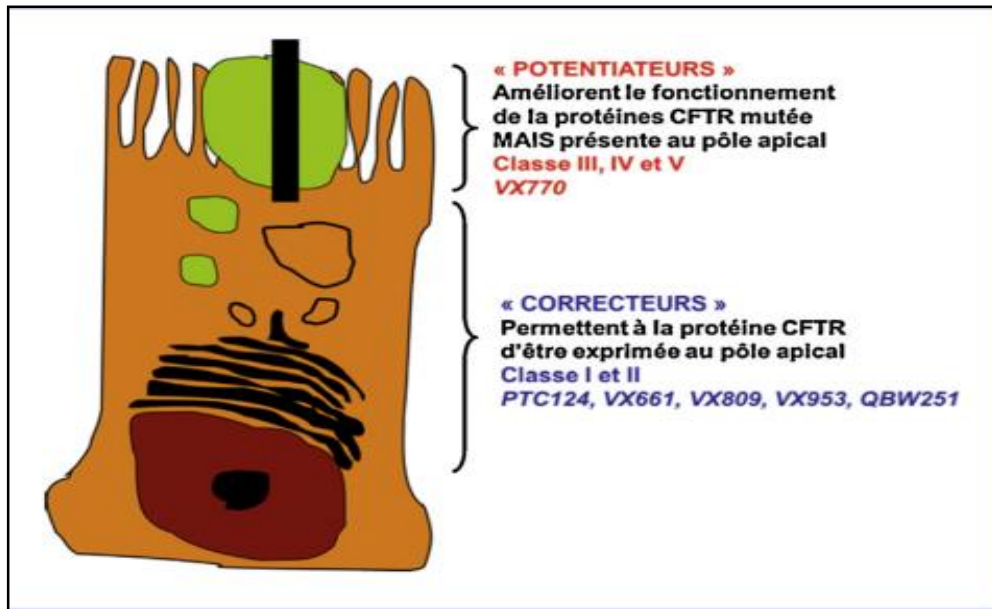


Figure 13: Mécanismes d'action et exemple de molécules correctrices et potentiatrices [148].

Elles agissent soit à l'étape de transcription de l'ADN de CFTR en ARNm (mutations de classe 1), soit à l'étape post-traductionnelle de la protéine CFTR mutée (mutations de classe II et III). Elles sont l'application concrète du concept de médecine personnalisée; c'est-à-dire adaptées aux mutations portées par le patient. La plupart de ces molécules sont ou seront prochainement en cours d'essai (tableau V) [148].

Tableau V: Les nouvelles molécules en cours d'essai [148].

| Molécule testée | Classe | Défaut | Correction | Fréquence globale |
|------------------------|---------------|---------------|-------------------------|--------------------------|
| TC 124 Ataluren | I | Synthèse | Lecture forcée | 4% |
| VX-809 Lumacaftor | II | Maturation | Protéger la dégradation | 73 % |
| Ivacaftor | III | Régulation | Restaurer la fonction | 3% |

VII.3.4 Thérapie génique

Les différents essais cliniques réalisés à ce jour chez les patients atteints de mucoviscidose ont démontré la tolérance et la sécurité de cette approche et la possibilité du transfert du gène CFTR dans les cellules épithéliales respiratoires. Cependant, malgré ces résultats encourageants, le transfert du gène se révèle encore insuffisamment efficace pour observer un bénéfice clinique [148].

VII.3.5 Vaccination contre *P aeruginosa* [154,155]

Il s'agit d'un vaccin composé de polysaccharide O du LPS conjugué à l'exotoxine A. En vue d'assurer une protection contre les infections, ce vaccin nécessite des injections de rappel à 12-18 mois d'intervalle pour maintenir un taux

d'anticorps suffisant. Il permet de réduire l'incidence des infections chroniques à *P aeruginosa* ainsi que l'émergence de souches mucoïdes.

Il y a aussi un vaccin en cours d'étude, Formulé à partir du flagelle de *P aeruginosa*. Des bons résultats de prévention de la colonisation des patients mucoviscidosiques par *P aeruginosa* ont été obtenus avec un vaccin bivalent (flagelle de type a et b). Le vaccin entraîne une bonne réponse immunogène, avec une production élevée et durable d'immunoglobuline en plus il est bien toléré. Il permet ainsi d'allonger la durée de vie des malades en diminuant le risque d'infection par *P aeruginosa*.

VII.3.6 Phagothérapie

VII.3.6.1 Définitions et rappels

La phagothérapie désigne un traitement anti-infectieux bactérien qui utilise les bactériophages (virus) [156]. Aujourd'hui, plusieurs termes ou expressions sont d'usage. Outre la phagothérapie, on emploie dans les écrits français « thérapie phagique » (phage therapy).

Durant plusieurs décennies, des millions de malades ont été soignés avec ce principe pour de nombreuses infections, depuis les plus bénignes (plaies infectées, otites, gastro-entérites) jusqu'aux plus graves (ostéites, septicémies et même méningites). Toutes les voies d'introduction (orale, locale, injections intramusculaire, péritonéale et même intraveineuse) ont été utilisées selon les circonstances et les besoins. Par le passé, les très nombreuses expérimentations animales comme l'administration thérapeutique ont montré l'innocuité de la

phagothérapie. S'il a été établi que les phages diffusent dans un organisme, on sait aussi qu'ils sont éventuellement reconnus comme des intrus par les mécanismes de défenses du receveur. Il s'agit d'une reconnaissance dont les inconvénients (apparition d'anticorps neutralisants et même de sensibilisation) sont faibles, plus théoriques que réels. Dans les applications locales, généralement utilisées, le contact avec la bactérie pathogène est immédiat et massif et la guérison rapidement obtenue. Dans de telles conditions, on a rarement observé des réactions indésirables transitoires et bénignes, plus en rapport avec les impuretés des préparations qu'avec le bactériophage lui-même: fièvre, douleurs hépatiques. Le spectre d'hôtes des bactériophages est étroit et le principal impératif de la phagothérapie impose un diagnostic bactériologique préalable soigneux avant tout traitement pour s'assurer par un test in vitro que le ou les phages sélectionnés sont actifs.

L'apparition des antibiotiques, plus faciles à utiliser, a signé le déclin de cette thérapeutique mais, pendant au moins trois décennies, notamment en France, quelques phagothérapies étaient administrées ponctuellement devant des échecs de l'antibiothérapie [157].

VII.3.6.2 Bactériophages de *P aeruginosa* et leurs applications dans la mucoviscidose [158-160]

P aeruginosa est un pathogène opportuniste, lui aussi au fil des ans, est devenu de plus en plus résistant aux antibiotiques. Outre les poumons, cette bactérie peut souvent infecter la peau. Dans une telle situation, le site infectieux est directement accessible à une application des bactériophages.

Des patients mucoviscidosiques en Géorgie ont reçu des bactériophages sous forme inhalée, pendant 6 à 10 jours, avec maintien du traitement antibiotique conventionnel, des fluidifiants du mucus et des vitamines. Les résultats montrent une diminution considérable de la charge bactérienne dans les expectorations des patients, une amélioration de l'état général et pour l'ensemble des patients un allongement de la période entre deux exacerbations. Ces études sont pleines d'espoir et il semble que les bactériophages soient capables de réduire les infections à *P aeruginosa*.

On dénombre 64 bactériophages de *P aeruginosa* ce nombre ne cesse d'augmenter. Certains bactériophages au niveau de leur plateau de fixation possèdent une activité polysaccharide dépolymérase. Le bactériophage F116 de *P aeruginosa* est capable de diffuser au travers de l'alginate, et de diminuer (de plus de 40 %) à la fois la viscosité du biofilm (formé depuis 20 jours) et le nombre de bactéries au sein de ce biofilm.

VIII Prévention

VIII.1 Modalités de prévention

VIII.1.1 A l'hôpital

Des recommandations claires et précises en matière de prévention sont nécessaires et facilitent le contrôle des infections, notamment celles liées aux « actes » paramédicaux au sens large. Celles-ci doivent être adaptées aux diverses situations que peuvent rencontrer les patients et les équipes de soins et s'adressent tant aux patients et à leur entourage qu'au personnel de soins. Elles sont d'autant

plus importantes que leur efficacité a été démontrée du point de vue épidémiologique.

Une actualisation de celles-ci est souhaitable au vu des changements survenus dans la prise en charge des patients notamment avec un recours plus fréquent aux soins ambulatoires et aux cures d'antibiothérapie à domicile. Récemment, un consensus a été réalisé sur base des critères « d'évidence based-medicine » sur la transmission des germes et sur les différentes recommandations existantes [161]. On peut considérer qu'il existe deux types de précautions:

- Les précautions générales qui correspondent à la prévention de « routine » applicable à tous les patients lorsqu'il y a un contact direct ou indirect (ex : lors du transport de matériel ou de substance) avec des substances organiques susceptibles d'être infectées.

- Les précautions basées sur la transmission qui sont des moyens de prévention particuliers mis en place lorsque l'on a affaire à un patient connu comme porteur d'un germe pathogène.

VIII.1.1.1 Hygiène des mains

La modalité minimale de prévention consiste en une hygiène des mains lors de chaque contact avec un patient atteint de mucoviscidose comme pour tous les patients [162], même non infecté car la sensibilité des méthodes de détection des germes n'est pas fiable à 100%. Lors des soins respiratoires de routine, Pittet montre que la contamination des mains par les bacilles à Gram négatif est de 15% [163], la durée du soin est un facteur favorisant. Les kinésithérapeutes qui

passent généralement de longue période avec les patients sont directement concernés.

On constate qu'il existe des différences importantes quant à la mise en pratique du lavage des mains, comme pour les autres éléments de prévention (port de gants, isolement...) [164]. Cette recommandation fluctue en fonction de différents éléments dont le niveau d'infection et le type de germe. De nombreuses études ont montré que pour des raisons d'efficacité, l'hygiène des mains doit être préférentiellement réalisée avec des solutions à base d'alcool lorsque aucune souillure n'est visible macroscopiquement. Dans le cas contraire, les mains doivent être préalablement lavées; avant une désinfection hydro-alcoolique. Si le port des gants est une alternative, il ne permet pas d'éviter l'hygiène des mains qui doit être effectuée après les avoir retirés.

VIII.1.1.2 Matériels respiratoires

Le matériel thérapeutique, nébuliseur, appareil mesurant le débit de pointe, aides techniques au désencombrement (Flutter, Pep Mask, Acappella, Percussionnaire...), utilisé lors des soins respiratoires et les manipulations qui vont de pair est à haut risque de contamination. Ce risque est double: d'une part, par transmission du germe d'un patient à un autre lors du partage de matériel ou par transmission manuportée et d'autre part, par contamination des voies respiratoires par un de ses propres germes ou par un germe « extérieur » présent sur le matériel lors de l'utilisation. Comme ce matériel entre dans la majorité des cas en contact direct avec les voies respiratoires, il est indispensable d'y apporter une attention particulière en terme de prévention.

La plupart des études se sont portées sur le matériel de nébulisation mais en réalité les résultats peuvent partiellement être transposés à tout le matériel de soins. Le matériel dévolu à la nébulisation de solutions médicamenteuses est particulièrement à risque [165]. Pitchford et al ont notamment observé une contamination de 25% des nébulisateurs à domicile chez des patients atteints de mucoviscidose dont 15% présentaient *P aeruginosa*. Ce dernier chiffre est encore plus élevé dans une étude de Rosenfeld et al (35% de contamination par *P aeruginosa* et 55% par *S aureus*). De plus, Kosorok et al ont montré que le risque d'acquisition du *P aeruginosa* chez les jeunes enfants est lié à l'usage des nébulisations. Pour obtenir une déposition pulmonaire optimale et donc une meilleure efficacité thérapeutique, les nébulisateurs doivent émettre des particules de petite taille pour atteindre les bronches et bronchioles. Pour corollaire, les germes éventuellement présents au niveau du réservoir à médicament vont être d'autant « mieux » propulsés au niveau des voies aériennes [166].

La base de la prévention en ce qui concerne ce matériel consiste à proscrire toute utilisation partagée de ce type de matériel. Le recours à des solutions monodoses est un bon moyen de réduire le risque de contamination bactérienne liée aux solutions à nébuliser. Toutes les manipulations associées à la réalisation directe (préparation de la solution...) et indirecte (désinfection du matériel) de ces soins sont des sources potentielles. L'hygiène des mains s'impose avant toute manipulation comme moyen de prévention. Le respect des recommandations permet de diminuer ce risque de contamination [167]. Un nettoyage et une désinfection doivent être pratiqués régulièrement sur base de recommandations validées. Le nettoyage à l'eau chaude et au détergent permet de maintenir une

qualité de nébulisation et même selon une récente étude d'éliminer la majorité des germes présents [168]. La méthode de désinfection du matériel varie selon les pays [169,170]. Différentes méthodes sont proposées mais toutes doivent être précédées d'un nettoyage pour éliminer les souillures. Une récente étude in vitro montre l'efficacité d'une désinfection à base d'une solution d'hypochlorite 0.5% tandis que l'usage d'acide acétique, pourtant fréquemment retrouvé dans les recommandations ne donne pas toutes les garanties voulues, notamment vis-à-vis des bacilles à Gram négatif [171,172]. Le temps d'immersion doit être de 20 minutes. Cette solution est à renouveler à chaque usage. La désinfection et le nettoyage sont suivis d'un rinçage et d'un séchage. Pour autant que le matériau le permette, une désinfection thermique dans l'eau bouillante peut s'avérer intéressante. Cependant, les lave-vaisselles classiques ne produisent généralement pas une température suffisante (80°C) et s'avèrent une méthode onéreuse par la répétition des cycles à vide.

VIII.1.1.3 Environnement [166]

Les locaux où se déroulent les séances de kinésithérapie sont des endroits à risque de contamination. Comme l'ont observé respectivement Zimakoff et Doring, 65% et 17% des prélèvements réalisés à 40 et 100 cm des patients montrent la présence de *P aeruginosa*. De plus, d'après une récente étude [173], on le retrouve dans l'air des locaux où sont réalisés les nébulisations, la kinésithérapie et les épreuves fonctionnelles respiratoires. De même, dans 6% des chambres de patients atteints de mucoviscidose, des prélèvements d'air contenaient *P aeruginosa*. Cependant, une autre étude donne des résultats contradictoires en mettant en évidence l'absence de *P aeruginosa* dans l'air. Ces

divergences proviennent sans doute de la façon et du moment auquel est réalisé le prélèvement. La probabilité de transmission patient-patient par l'air reste controversée. Si la demi-vie de *P aeruginosa* est de 3 à 76 minutes selon l'humidité et la lumière, sa persistance sur une surface sèche en suspension saline est de 24h et de 48h pour une souche mucoïde. Comme on le voit, une attention particulière doit être portée à l'environnement direct de ces patients.

VIII.1.2 A la maison [174]

Les modalités de prévention à la maison (figure 14):

- Les enfants de la même famille atteints de mucoviscidose à domicile, il faut s'assurer qu'ils n'échangent pas les affaires susceptibles d'être en contact avec les muqueuses ou l'arbre respiratoire (brosse à dents, couverts, aérosols);
- Les déchets de soins et mouchoirs à usage unique sont à déposer dans des sacs ou poubelles spécifiques à jeter tous les jours dans la poubelle des déchets ménagers;
- Eviter les éponges qui sont des réservoirs de germes. Préférer les lavettes et les étendre après usage pour qu'elles sèchent bien. Nettoyer quotidiennement (crème à récurer) et désinfecter une fois par semaine avec de l'eau de Javel à 0,13 % (chlore actif): sanitaires, robinetterie, baignoire, pommeau de douche. Les siphons sont des réservoirs de *P aeruginosa*;
- Utiliser du savon liquide avec distributeur plutôt que des savonnettes. Ne pas transvaser le savon, mais changer l'ensemble savon-pompe;

- Laisser couler l'eau du robinet et de la douche quelques instants avant utilisation;
- Privilégier le linge que l'on peut laver à des températures supérieures à 60°C. Le repassage exerce aussi une action antimicrobienne par la chaleur dégagée. Vider le fer à vapeur de son eau après chaque usage;
- Changer quotidiennement les essuie-mains, les serviettes et gants de toilette en éponge, les torchons qui humides, sont des réservoirs de germes;
- Préférer les jouets qui peuvent être lavés et désinfectés et éviter ceux qui retiennent l'humidité (sifflet, jouets creux...);
- Eviter de transformer la maison en jardin, les plantes et les fleurs représentent des réservoirs de germes;
- Eviter les humidificateurs d'air;
- Utiliser un matériel d'aérosolthérapie entièrement à usage unique avec un nettoyage après chaque utilisation.

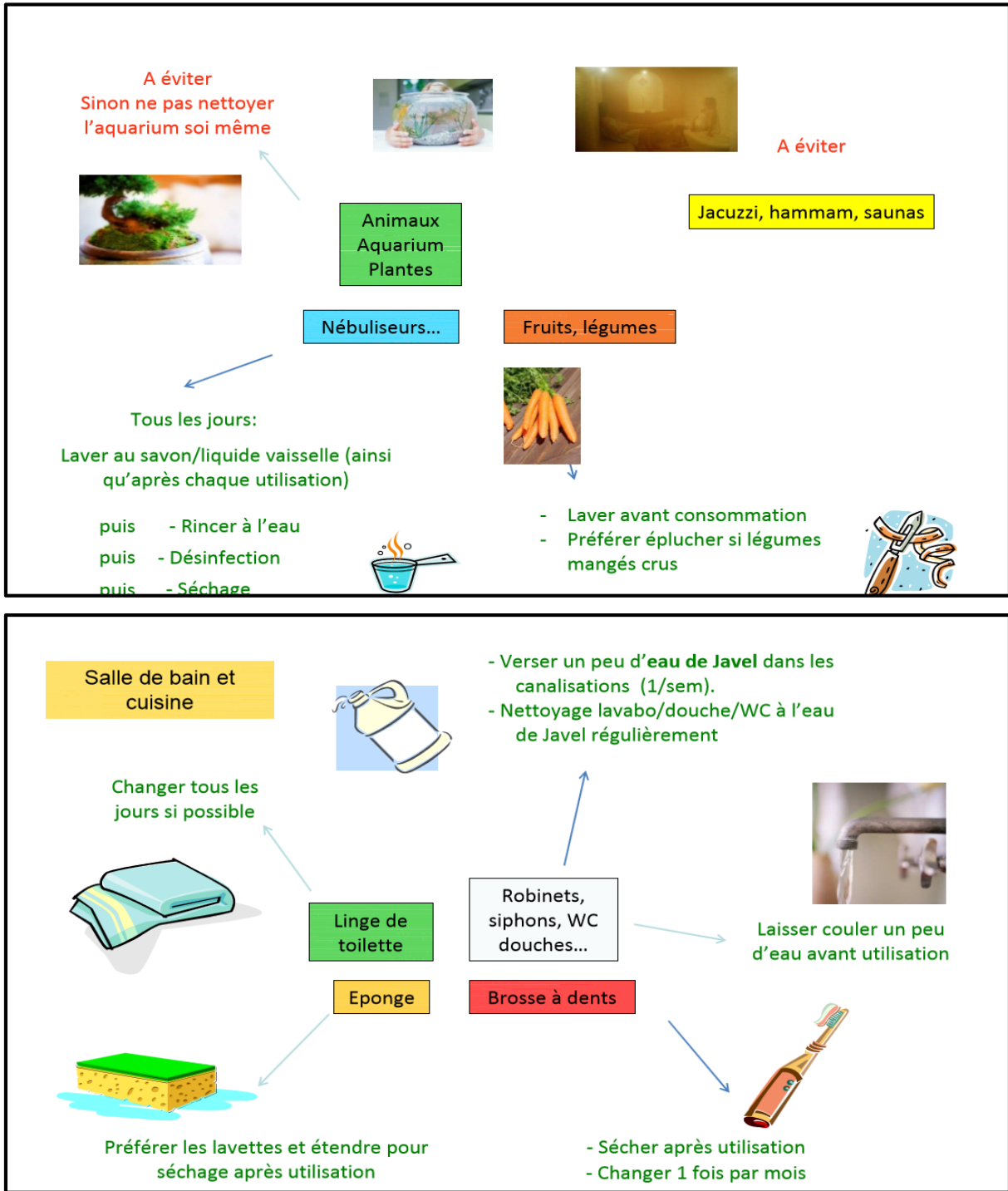


Figure 14: Les modalités de prévention à la maison [175].



Conclusion

La mucoviscidose est considérée comme la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique, l'atteinte respiratoire reste la principale cause de morbidité et de mortalité. Ces atteints favorisent la survenue d'infection dont le *P aeruginosa* est le plus incriminé.

Pseudomonas aeruginosa remplit toutes les conditions pour demeurer longtemps un pathogène à problème par sa virulence, sa prédilection pour les patients fragiles, ses multiples mécanismes de résistance, et son adaptabilité à l'hôte, à l'environnement et aux traitements du fait de son génome. Malgré la mise en place souhaitable des mesures de prévention, il est probable que nous aurons longtemps à faire face à ce pathogène pour lequel les traitements d'une efficacité certaine s'amenuisent au fur et à mesure de notre utilisation d'un arsenal antibiotique ne se renouvelant qu'au ralenti.

Dans ce contexte, c'est probablement vers d'autres thérapeutiques innovantes qu'il faudra se tourner, ces perspectives thérapeutiques nouvelles visent à corriger surtout le défaut fonctionnel de la protéine mutée.



Résumés

Résumé

Titre: Les infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients mucoviscidosiques

Auteur: LHAJOUI Sanaa

Mots-clés: *Pseudomonas aeruginosa*, Mucoviscidose, infection pulmonaire, traitement, prévention.

La mucoviscidose est la maladie génétique à transmission autosomique récessive la plus grave et la plus fréquente. Elle est liée à différentes mutations du gène CFTR (régulateur conductance transmembranaire mucoviscidose); codant un canal anionique CFTR. Cette protéine est non seulement le principal canal chlorure de l'épithélium mais elle régule aussi d'autres canaux ioniques.

Elle touche un grand nombre d'organes: poumons, foie, pancréas, intestin grêle, organes génitaux. Les atteintes respiratoires demeurent prédominantes. Ces atteintes engendrent la survenue d'infections bactériennes responsables de décès chez les patients mucoviscidosiques. *Pseudomonas aeruginosa*, est le plus problématique dans un contexte de mucoviscidose, cette bactérie met en place de nombreux mécanismes pour s'adapter et échapper à la fois aux défenses immunitaires de l'hôte et aux traitements antibiotiques.

La prise en charge thérapeutique repose sur les traitements symptomatiques et l'antibiothérapie. *Pseudomonas aeruginosa* est de plus en plus résistant à de nombreuses molécules. D'où l'intérêt d'orienter les recherches vers d'autres cibles thérapeutiques.

Abstract

Title: Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis patients

Author: LHAJOUI Sanaa

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Cystic fibrosis, respiratory infection, treatment, prevention.

Cystic fibrosis is a genetic autosomal recessive disease most severe and most frequent. It is due to different mutations of CFTR gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); encodes an anion channel CFTR. This protein is not only the main channel chloride epithelium but also regulates other ion channels.

It affects many organs: lungs, liver, pancreas, small intestine, genital organs. Respiratory damage remain predominant. This damage causes the occurrence of bacterial infections responsible of death in cystic fibrosis patients. *Pseudomonas aeruginosa* is the most problematic in a Cystic fibrosis context, this bacterium implements many mechanisms to fit and avoid both immune host defenses and antibiotics.

The therapeutic management is based on supportive care and antibiotics. *Pseudomonas aeruginosa* is increasingly resistant to many molecules. Hence the interest to direct research on other therapeutic targets.

ملخص

العنوان : . التعففات الرئوية بالزائفة الزنجارية عند مرضى التليف الكيسي

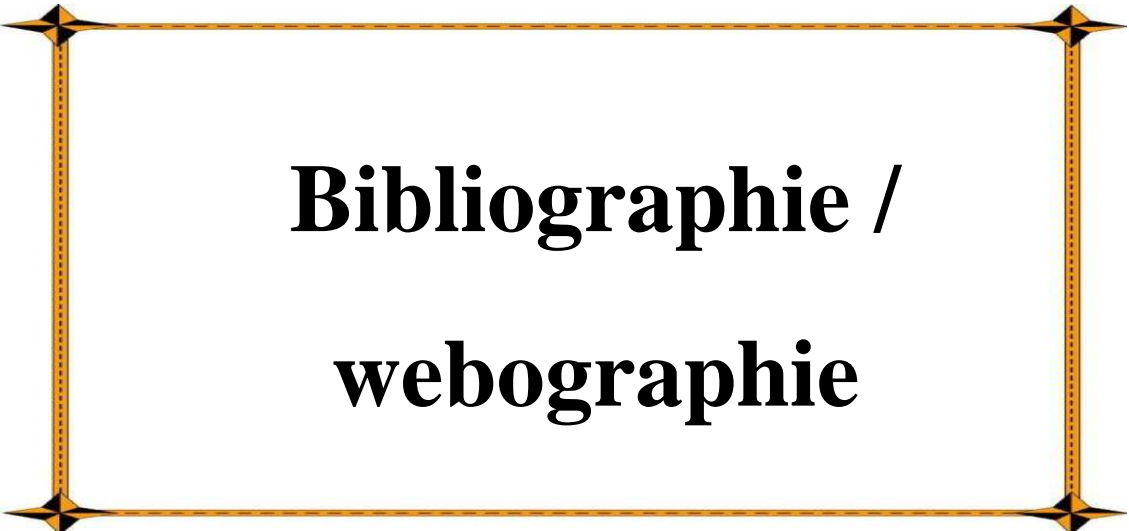
المؤلف : الحجوي سناء

الكلمات الأساسية : الزائفة الزنجارية، التليف الكيسي، تعفن الجهاز التنفسي، علاج، وقاية.

التليف الكيسي مرض وراثي ذو الانتقال المقهور المتنحي الأكثر خطورة و شيوعا. ويرجع ذلك إلى حدوث طفرات مختلفة في المورثة "س ف ت ر" (المنظمة للايصالية عبر الغشاء في التليف الكيسي)؛ الذي يقوم بترميز قناة الأيون. هذا البروتين ليس فقط القناة الرئيسية لإيون الكلوريد ولكن تنظم أيضا القنوات الأيونية الأخرى.

إنه يؤثر على العديد من الأعضاء: الرئتين، الكبد، البنكرياس، الأمعاء الدقيقة، الأعضاء التناسلية . إلا أن إصابات الجهاز التنفسي تعتبر الأكثر انتشارا. هذه الإصابات تولد حدوث التعففات البكتيرية المسؤولة عن وفاة مرضى التليف الكيسي. الزائفة الزنجارية هي الأكثر إشكالية في سياق التليف الكيسي . هذه البكتيريا تنفذ العديد من الآليات لتعيش وتجنب كل دفاعات مناعة المضيف والمضادات الحيوية .

ويستند الدعم العلاجي على علاج الأعراض والمضادات الحيوية. الزائفة الزنجارية تزداد مقاومة للعديد من الجزيئات. ومن هنا كان الاهتمام بتوجيه الأبحاث إلى أهداف علاجية أخرى.



**Bibliographie /
webographie**

- [1].Bellis G, Lemonnier L, Songa M. Registre francais de la mucoviscidose 2013.
- [2].Pourcel C, Vu Thien H, Vergnaud G. Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients mucoviscidosiques. Revue francophone des laboratoires 2011, 41(435): 41-8.
- [3].Vaincre la mucoviscidose. <http://www.vaincrelamuco.org/>. Consulté le 06 Novembre 2015.
- [4].Gros C. Traitement de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose: état actuel et perspective 2012. Thèse de pharmacie .faculté de pharmacie Nantes 162 p.
- [5].Wikipédia, mucoviscidose. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Mucoviscidose>. Consulté le 07 Novembre 2015.
- [6].Sermet-Gaudelus I, Lenior G. Mucoviscidose: de la physiopathologie aux nouvelles thérapies. Archives de pédiatrie 2012, 19(S1): S1-2.
- [7].Andersen DH, Hodges RG.Celiac syndrome;genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of etiology. Am J Dis Child 1946,72:62- 80.
- [8].Darling RC, DiSant'Agnesse PA, Perera GA, et al. Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. A J Med Sci 1953, 225: 67-70.
- [9].Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. J Mich State Med Soc 1945,44: 587-94.

[10].Infections à *Pseudomonas aeruginosa*/ Bibliothèque de sciences.
<http://bibliothequesciences.blogspot.com/2012/11/infections-pseudomonas-aeruginosa.html>. Consulté le 02 Février 2016.

[11].Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Epidemiologie et physiopathologie de la mucoviscidose .Revue Francophone des Laboratoires 2007, 37(397):25-36.

[12].Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat 2002,19(6):575-606.

[13].Strausbeugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology.Clin Chest Med 2007,28(2): 279-88.

[14].Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. Médecine thérapeutique/ Pédiatrie 2005, 8(3): 126-34.

[15].Ratbi I, Génin E, Legendre M, Le Floch A, Costa C, Cherkaoui-Deqqaqi S, Goossens M, Sefiani A, Girodon E. Cystic fibrosis carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Morocco. Journal of Cystic Fibrosis 2008, 7: 440-43.

[16].Costes B, G.-B.E , Pagesty P, Fanen P, Goossens M. La génétique. In:Navarro J, Bellon G, La mucoviscidose 2ème édition. Montpellier: Espaces 2001, 34:15-32.

[17].Corvol H, Flament C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. Archives de pédiatrie 2006, 13(1): 57-63.

- [18].Edelman A, Fritsch J. Différents aspects de régulation du transport ionique transépithélial dans le contexte de la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2005,8 (3): 135-49.
- [19].Récap 'ide / La mucoviscidose. <http://recap-ide.blogspot.com/2013/11/la-mucoviscidose.html>. Consulté le 30 Décembre 2015.
- [20].Storni V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnostic de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie 2001, 8(5): 818-32.
- [21].Reychler G,et al. Cystic fibrosis: instrumental airway clearance techniques. Rev Mal Respir 2012, 29(2): 128-37.
- [22].Dubus J.C, Ravilly S. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. Revue des Maladies Respiratoires 2008, 25(8): 989-98.
- [23].Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. Gastroentérologie clinique et biologique 2005, 29 (12): 1279-85.
- [24].Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. Nutrition Clinique et Métabolisme 2014,28(1): 12-6.
- [25].Guide-Affection de longue durée. Mucoviscidose : protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf . Consulté le 12 Octobre 2015.

[26].Euzéby P. Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. <http://www.bacteriologie.net/>. Consulté le 10 Novembre 2015.

[27].Garrity GM, Bell JA, Lilburn T. Taxonomic outline of the prokaryotes Bergey's manuel of systematic bacteriology, second édition 2004.

[28].Nauciel C, Vilde JL. Bactériologie médicale 2ème édition 2005.

[29].*Pseudomonas aeruginosa*, wikipedia.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Pseudomonas_aeruginosa. Consulté le 10 Novembre 2015.

[30].Avril JL, Dabernat H, Denis F, Montiel H. Bactériologie clinique 2ème édition 1992.

[31].Davis MR Jr, Muszynski A, Lollett IV, Pritchett CL, Carlson RW, Goldberg JB. Identification of the mutation responsible for the temperature-sensitive lipopolysaccharide Oantigen defect in the *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis isolate 2192. J Bacteriol 2013,195 (7): 1504-14.

[32].Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P. Précis de bactériologie clinique. 2ème édition. Paris: ESKA 2007:1121-48.

[33].Eyquem A, J.A, Montagnier L. Traité de microbiologie clinique :quatrième mise à jour et compléments 2005: 238.

[34].Poly MC. Quentin Bactériologie médicale techniques usuelles 2007.

[35].Carpentier JP, Morillon M, Petrognani R et al. Infections à bacille pyocyanique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale , Maladie infectieuse 2003: 8-025-B-50:23p.

[36].Wiehlmann L, et al. Population structure of *Pseudomonas aeruginosa*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007,104(19): 8101-6.

[37].MicrobeWiki, *Pseudomonas aeruginosa*.

http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Pseudomonas_aeruginosa. Consulté le 11 Novembre 2015.

[38].Ben Haj Khalifa A, et al. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. Ann Biol Clin (Paris) 2011,69(4): 393-403.

[39].Vallet I, et al. The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98(12): 6911-6.

[40].Köhler T, Kocjancic Curty L, Barja F, van Delden C, Pechère JC. Swarming of *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on cell-to-cell signaling and requires flagella and pili. J Bacteriol 2000, 182 (21): 5990-6.

[41].Bardy SL, Ng S.Y, Jarrell KF. Prokaryotic motility structures. Microbiology 2003, 149(Pt 2): 295-304.

[42].Adamo R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* flagella activate airway epithelial cells through asialo GM1 and toll-like receptor 2 as well as toll-like receptor 5. Am J Respir Cell Mol Biol 2004, 30(5): 627-34.

[43].Bacteria, wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Bacteria>. Consulté le 15 Novembre 2015.

[44].Cryz SJ, Pitt TL, Furer E, Germanier. Role of lipopolysaccharide in virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Immun 1984, 44(2):508-13.

[45].The royal society publishing.

http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/6/Suppl_5/S671. Consulté le 17 Novembre 2015.

[46].Parsek MR, Greenberg EP. Acyl-homoserine lactone quorum sensing in gram-negative bacteria : a signaling mechanism involved in associations with higher organisms. Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97(16): 8789-93.

[47].Smith RS, Iqlewski B. *Pseudomona aeruginosa* quorum-sensing systems and virulence. Curr Opin Microbiol 2003, 6(1): 56-60.

[48].Wagner VE, Frelinger JG . Barth RK, Iglewski BH.Quorum sensing :dynamic response of *Pseudomonas margins* to external signals. Trends Microbial 2006,14(2): 55-8.

[49].Mattmann ME, Geske GD, Worzalla GA, Chandler JR, Sappington KJ, Greenberg EP, et al. Synthetic ligands that activate and inhibit a quorumsensing regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. Bioorg Med Chem Lett 2008, 18(10): 3072-5.

- [50].Ruimy R, Andremont A. Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* : molecular mechanism, clinical impact, and inhibition. *Réanimation* 2004, 13(3): 176-84.
- [51].Van Delden C, Iglewski BH. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Emerg Infect Dis* 1998, 4(4): 551-60.
- [52].Calfee MW, Coleman JP, Pesci EC. Interference with *Pseudomonas* quinolone signal synthesis inhibits virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ,98(20):11633-7.
- [53].Pesci EC, Milbank JB, Pearson JP, McKnight S, Kende AS, Greenberg EP, et al. Quinolone signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96(20): 11229-34.
- [54].Park PW, Biedermann K, Mecham L, Bissett DL, Mecham RP. Lysozyme binds to elastin and protects elastin from elastase-mediated degradation. *J Invest Dermatol* 1996, 106(5): 1075-80.
- [55].Barker AP,Vasil A, et al. A novel extracellular phospholipase C of *Pseudomonas aeruginosa* is required for phospholipid chemotaxis. *Mol Microbiol* 2004 ,53(4): 1089-98.
- [56].Hay I.D, Rehman Z.U, Rehm BH. Membrane topology of outer membrane protein AlgE, which is required for alginate production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 2010,76(6): 1806-12.

[57].Davey M.E, Caiazza N.C, OToole G.A. Rhamnolipid Surfactant Production Affects Biofilm Architecture in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Journal of Bacteriology 2003,185(3): 1027-1036.

[58].Guzzo J, Pages JM, Duong F, Lazdunski A, Murgier M. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease : evidence for secretion genes and study of secretion mechanism. J Bacteriol 1991, 173(17): 5290-7.

[59].Kipnis E, Guery BP, Tournoys A, Leroyt X, Robrique L, Fialdes P, et al. Massive alveolar thrombin activation in *Pseudomonas aeruginosa* induced acute lung injury. Shock 2004, 21(5): 444-51.

[60].Matsumoto K. Role of bacterial proteases in pseudomonal and serratial keratitis. Biol Chem 2004 , 385(11): 1007-16.

[61].Berthelot P, Attree I, Plésiat P, Chabert J, de Bentzmann S, Pozzetto B . Genotypic and phenotypic analysis of type III secretion system in a cohort of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia isolates : evidence for a possible association between O serotypes and exo genes. J Infect Dis 2003, 188(4): 512-8.

[62].Epaulard O, Toussaint B. Transcriptionnal regulation of *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system: consequences of pyruvate dehydrogenase gene mutations. Med Mal Infect 2003,33(2): 114-8.

[63].Malloy JL, Veldhuizen R, Thibodeaux BA, O'Callaghan RJ, Wright JR . *Pseudomonas aeruginosa* protease IV degrades surfactant proteins and inhibits

surfactant host defense and biophysical functions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005, 288(2): L409-18.

[64].Meybeck A, Fantin B. De la colonie microbienne à l'infection chez l'homme: le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, importance thérapeutique. *Antibiotiques* 2004, 6(4): 241-248.

[65].Carpentier JP, Morillon M, Petrognani R, et al. Infection à bacille pyocyanique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003,8-025-B-50: 1-23.

[66].Schuster M, Lestroh CP, Ogi T, Greenberg EP. Identification, timing, and signal specificity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum controlled genes : a transcriptome analysis. *J Bacteriol* 2003 ,185(7): 2066-79.

[67].Wagner VE, Bushnell D, Passador L, Brooks AI, Iglewski BH. Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons : effects of growth phase and environment. *J Bacteriol* 2003, 185(7): 2080-95.

[68].Pierre M, Le Berre R, Tiesset H, Faure K, Guery B, Desseyn JL, et al. Kinetics of *Pseudomonas aeruginosa* virulence gene expression during chronic lung infection in the murine model. *Med Mal Infect* 2008, 38(6): 318-23.

[69].Beare PA, For RJ, Martin LW, Lamont IL. Siderophore-mediated cell signalling in *Pseudomonas aeruginosa* : divergent pathways regulate virulence factor production and siderophore receptor synthesis. *Mol Microbiol* 2003,47(1): 195-207.

[70].Siderophore-mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonasaeruginosa*.<http://www.pnas.org/content/99/10/7072/F5.expansion.html>. Consulté le 30 Novembre 2015 .

[71].Damron FH, Goldberg JB. Proteolytic regulation of alginate overproduction in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2012, 84(4): 595-607.

[72].Bjarnsholt T, Jenson.P, Fiandaca MJ, Pedersen J, Hansen CR, Andersen CB. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2009, 44(6): 547-58.

[73].Troxler RB, Hoover WC, Britton LJ, Gerwin AM, Rowe SM. Clearance of initial mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012, 47(11): 1113-22.

[74].Cobb LM, MychaleckyjJC, Wozniak DJ, Lopez-Boado YS. *Pseudomonas aeruginosa* flagellin and alginate elicit very distinct gene expression patterns in airway epithelial cells : Implications for cystic fibrosis disease. *J Immunol* 2004 , 173(9): 5659-70.

[75].Etapas de formation d'un biofilm.

<http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/24735/ch01.html>. Consulté le 10 Janvier 2016.

[76].Caiazza NC, Otoole GA. SadB is required for the transition from reversible to irreversible attachment during biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *J Bacteriol* 2004 , 186(14): 4476-85.

[77].Toutain CM, Nicky CC, O'Toole GA. Molecular basis of bio-film development by *pseudomonas*. In : Ghannoum M, O'Toole GA, .Microbial biofilms. Washington, DC : ASM Press 2004: 43-63.

[78].Nikaido H. Transport through the outer membrane of bacteria. *Methods Enzymol* 1986, 125:265-78.

[79].Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995, 8(4): 557-84.

[80].Girlich D, Naas T, Nordmann P. Biochemical characterization of the naturally occurring oxacillinase OXA-50 of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48(6):2043-8.

[81].Kong KF, Jayawardena SR, Indulkar SD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* AmpR is a global transcriptional factor that regulates expression of AmpC and PoxB beta-lactamases, proteases, quorum sensing, and other virulence factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49(11):4567-75.

[82].Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005, 56(1):20-51.

[83].Li XZ, Nikaido H, Poole K. Role of MexA-MexB-OprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39(9):1948-53.

[84].Aires JR, Kohler T, Nikaido H, Plésiat P. Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(11): 2624-8.

[85].Jeannot K, Sobel ML, El Garch F, Poole K, Plésiat P. Induction of the MexXY efflux pump in *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on drug-ribosome interaction. *J Bacteriol* 2005, 187(15):5341-6.

[86].Shawn AD, Ferris W, Ramotar K, Vandemheen K, Chan F, Saginur R. Single and combination antibiotic susceptibilities of planktonic, adherent, and biofilm-grown *Pseudomonas aeruginosa* isolates cultured from sputa of adults with cystic fibrosis. *J Clin. Microbiol* 2002, 40(11):4172-9.

[87].Jacoby G. *Bacteria*, INC ed, vol. 1986. Academic Press, Orlando, Florida.

[88].Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989,3(12):1669-83.

[89].Mérensa A, Delacoura H, Plésiat P, Cavallo J.D, Jeannot K. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue francophone des laboratoires* 2011(435):49-62.

[90].Hygis N. *Hygiène hospitalière* 1998:1-121.

[91].Berthelot P, et al. Epidemiology of nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pathol Biol (Paris)* 2005, 53(6): 341-8.

[92].Berrouane YF, McNutt LA, Buschelman BJ, et al. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. Clin Infect Dis 2000,31(6):1331-7.

[93].Struelens MJ, Rost F, Deplano A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* bacteremia after biliary endoscopy: an outbreak investigation using DNA macrorestriction analysis. Am J Med 1993, 95(5):489-98.

[94].Schelenz S, French G. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contamination of bronchoscopes and an endoscope washer-disinfector. J Hosp Infect 2000,46(1): 23-30.

[95].Rudnick JR, Beck-Sague CM, Anderson RL, Schable B, Miller JM, Jarvis WR. Gram-negative bacteremia in open-heart-surgery patients traced to probable tap-water contamination of pressure-monitoring equipment. Infect Control Hosp Epidemiol 1996,17(5):281-5.

[96].Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. Clin Infect Dis 1993,16(3):372-6.

[97].Foca M, Jakob K, Wittier S et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. N Engl Med 2000, 343(10): 695-700.

[98].Pellegrino FL, Teixeira LM, Carvalho Md Mda G et al. Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. J Clin Microbiol 2002, 40(7): 2420-4.

[99].Cramer N, Wiehlmann L, Tümmler B. Clonal epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Int J Med Microbiol 2010, 300(8): 526-33.

[100].Rello J, Mariscal D, March F, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection?. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157:912-6.

[101].Doring G, Horz M, Ortelt J, Grupp H, Wolz C. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. Epidemiol Infect 1993, 110(3):427-36.

[102].Guery B, Kipnis E, Faure K. Pneumonie à *pseudomonas aeruginosa* : aspects thérapeutiques. Pathologie infectieuse 2007: 205-15.

[103].Berthelot P, Grattard F, Mahull P et al. Prospective Study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. Intensive care Med 2001, 27(3): 503-12.

[104].Talon D, Thouverez M, Bertrand X. Nosocomial infection caused by *pseudomonas aeruginosa* .Service d'hygiène Hospitalière 2007: 22-4.

[105].Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. Intensive Care Med 2001, 27(8): 1263-1268.

[106].Fabry J. Recommandations nationales Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact Consensus formalisé d'experts. Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière 2009, XVII(2):122.

[107].Bertholom C. Dynamique de la colonisation de *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants atteints de mucoviscidose. Option Bio 2008, 19(399) :8-9.

[108].Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Recommandations. Archives de Pédiatrie 2003,10(3): 280-294.

[109].Kernen Y, Sauty A, Roulet M. Détection et prise en charge précoce de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients avec mucoviscidose. Revue médicale suisse 2005. <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30073> . Consulté le 03 Février 2016.

[110].Deneuve E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. Revue francophone des laboratoires 2007, 37(397): 37-42.

[111].Fafa Ciss M, Dangou JM ,Séga Diallo A. Manuel de procédures techniques de laboratoires d'analyses médicales . RNL Sénégal 2008:74-5.

[112].Bacterio-web. *Pseudomonas aeruginosa* /coloration de Gram. <http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/photo2detail.php?id=158>. Consulté le 3 Décembre 2015.

[113].Espace professionnel, fiche bactériologique (e.p.f .b). <http://www.microbes-edu.org/professionnel/pseudomallei.html>. Consulté le 15 Décembre 2015.

- [114]. Production de pigments hydrosolubles par certaines espèces du genre *Pseudomonas*. http://biotechnologie.acmontpellier.fr/IMG/pdf/Fiche_Pseudomonas_pigments.pdf. Consulté le 30 Janvier 2016.
- [115]. Regnum prokaryote. <http://www.tgw1916.net/Tests/api.html>. Consulté le 20 Décembre 2015.
- [116]. Cheeptam, Fardy. <http://archive.microbelibrary.org>. Consulté le 30 Novembre 2015.
- [117]. *Pseudomonas aeruginosa*, memobio. http://www.memobio.fr/html/bact/ba_ba_pae.html. Consulté le 30 Janvier 2016.
- [118]. Réseau STI-Biotechnologies. <http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr/zimages/spip.php?article147>. Consulté le 22 Décembre 2015.
- [119]. Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Our Korich MN. Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*. 2001(91): 5-8.
- [120]. Ojeniyi B. Polyagglutinable *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. A survey. *APMIS Suppl* 1994, 46:1-44.
- [121]. Liu PV, Matsumoto H, Bergan T. Survey of heat-stable major somatic antigens of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Syst Bacteriol* 1983, 33: 256-64.
- [122]. Pitt TL, MacDougall J, Penketh ARL, Cooke EM. Polyagglutinating and non-typable strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Med Microbiol* 1986, 21:179-86.

[123].Hancock RE, Mutharia M, Chan L, Darveau LP, Speert D, Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis: a class of serum-sensitive, non typable strains deficient in lipopolysaccharide O side chains. *Infect Immun* 1983, 42:170-7.

[124].Soler CP, Gidenne S, Saint-blanchard P, Kerleguer A, Gerome P. Recovery method of serotypable character in non serotypable *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Pathol Biol (Paris)* 2004, 52:33-8.

[125].Pitt TL. State of the art: typing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 1980, 1:193-9.

[126].Speert D. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci* 2002, 7:354-61.

[127].Hoiby N, Rosendal K. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients treated at a cystic fibrosis centre. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B* 1980, 88(3):125-31.

[128].Wu F, Della latta P .Molecular typing strategies. *Semin Perinatol* 2002, 26(10):357-66.

[129].Sener B. Epidemiology of chronic infectionsin cystic fibrosis. *International Journal of Medical Microbiology* 2001, 291(5): 387-393.

[130].Hafiane A, Ravaoarinoro M .Various typing methods of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from cystic fibrosis patients. *Med Mal Infect* 2008, 38(5): 238-47.

[131].Deschaght P, et al. Comparison of the sensitivity of culture, PCR and quantitative real-time PCR for the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum of cystic fibrosis patients. BMC Microbiol 2009, 9: 244.

[132].Deschaght P, et al. PCR and the detection of *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory samples of CF patients. A literature review. J Cyst Fibros 2011, 10(5): 293-7.

[133].Logan C, et al. Evaluation of the efficacy of real-time polymerase chain reaction for the routine early detection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis sputum and throat swab specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2010, 68(4): 358-65.

[134].Anuj SN, et al. Identification of *Pseudomonas aeruginosa* by a duplex real-time polymerase chain reaction assay targeting the *ecfX* and the *gyrB* genes. Diagn Microbiol Infect Dis 2009, 63(2): 127-31.

[135].Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections a review for healthcare epidemiologists. Molecular Typing Working Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America, Infect. Control Hosp. Epidemiol 1997,18(6): 426-39.

[136]. Fournier C, Andre J, Marlier H, Guinet R, Gilly R. Sérodiagnostic des infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose : étude comparative du Western Blot, de l'ELISA exotoxine A et de l'ELISA phospholipase C. Pathologie et Biologie 1993,41(9): 856-864.

[137]. IMGT web ressources.

<http://www.imgt.org/IMGTEducation/Tutorials/methods/methods.html> .Consulté le 25 Décembre 2015

[138].Plésiat P. Quels critères microbiologiques pour définir une colonisation ou une infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Revue des maladies respiratoires 2003, 20(2): 84-9.

[139].Gaudelus S, Ferroni A , Gaillard JL. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose- II. Stratégie antibiotique 2000, 7: 645-56.

[140].Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the danish cystic fibrosis center: results of aggressive therapy. Pediatr Pulmonol 1996, 21(3): 153-8.

[141].Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant 2012, 31(10):1073-86.

[142].Flume PA, Mogayzel JP, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am DJ Respir Crit Care Med 2009, 180(9):802-8.

[143].McCoy KS, Quittner A, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas*

aeruginosa in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med Care Med 2008, 178(9):921-8.

[144].Retsch-Bogart GZ, Quittner A, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al.Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest 2009, 135(5):1223-32.

[145].Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. J Cyst Fibros 2011, 10(1):54-61.

[146].Konstan MW, Geller DE, Minic P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. Pediatr Pulmonol 2011, 46(3):230-8.

[147].Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman MH. Safety efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax 2013, 68(4):344-50.

[148].Durupt S, Mazur S, Reix P. Therapeutic advances in cystic fibrosis in 2014. Rev Pneumol Clin 2016, 72(1):77-86.

[149].Alipour M, Suntres ZE, Halwani M, Azghani AO, Omri A. Activity and interactions of liposomal antibiotics in presence of polyanions and sputum of patients with cystic fibrosis. PLOS one 2009, 4 (5): 1-9.

[150].Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. J Antimicrob Chemother 2008, 61(4): 859-68.

[151].Bjarnsholt T, Jensen P, Rasmussen TB. Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. Microbiology 2005, 151(Pt 12): 3873-80.

[152].Pettit RS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-modifying medications: the future of cystic fibrosis treatment. Ann Pharmacother 2012, 46:1065-75.

[153].Rowe SM, Borwitz DS, Burns JL, Clancy JP, Donaldson SH, Retsch-Bogart G, et al, Progress in cystic fibrosis and the CF Therapeutics Development Network. Thorax 2012, 67(10):882-90.

[154].Matson KL, Bratberg JP. Novel conjugate vaccine for the prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. Drug development research 2007 ,68(8): 512-21.

[155].Döring G, Meisner C, Stern MA. Double-blind randomized placebo-controlled phase II study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagelle vaccine in cystic fibrosis patients. Proc Nati Acad Sci USA 2007, 104 (26): 11020-5

[156].Essoh C, Blouin Y, Loukou G, Cablanmian A, Lathro S, Kutter E et al. The susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains from cystic fibrosis patients to bacteriophages. PloS One 2013, 8(4): 1-12.

[157].Dublanchet A, Patey O. La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédures pour une réhabilitation). Immuno-analyse and Biologie Spécialisée 2011, 26(4): 165-175.

[158].Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Trends Biotechnol 2010, 28(12): 591-5.

[159].Hanlon GW, Denyer S, Olliff CJ, Ibrahim LJ. Reduction in exopolysaccharide viscosity as an aid to bacteriophage penetration through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Appl Environ Microbiol 2001, 67(6): 2746-53.

[160].Sepulveda-Robles O, Kameyama L, Guarneros G. High diversity and novel species of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophages. Appl Environ Microbiol 2012, 78(12): 4510-5.

[161].Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control 2003, 31(3):S6-S62

[162].Larson E. A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. Infect Control 1988, 9(1):28-36.

[163].Pittet D, Dharan S, Touveneau S et al. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. Arch Intern Med 1999, 159(8):821-826.

[164].Suzuki N, Mori N, Onose T et al. A questionnaire investigation regarding the neglect of hand washing, assessed by nurses in hospitals in Japan. Jpn J Infect Dis 2002, 55(6):217-219.

[165].Vassal S, Taamma R, Marty N et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. Am J Infect Control 2000, 28(5):347-351.

[166].Simon A. Prévention de l'infection chez les patients atteints de mucoviscidose. Association Belge pour l'Hygiène Hospitalière 2004, VIII(1) :1-3542.

[167].Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L et al. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. J Hosp Infect 1997, 36(3):201-207.

[168].Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD et al. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? J Hosp Infect 2001, 49(3):229 -230.

[169].Borsje P, de Jongste JC, Mouton JW et al. Aerosol therapy in cystic fibrosis: a survey of 54 CF centers. Pediatr Pulmonol 2000, 30(5):368-376.

[170] Huet F, Nivelon JL. Aerosol therapy and cystic fibrosis: a national survey. Rev Pneumol Clin 1997, 53(2): 9197.

[171].Reychler G, Simon A, Van Oosel C et al. How to disinfect the nebulizers of cystic fibrosis patients? An in vitro study. Journal of Cystic Fibrosis 2[S1]. 2003.

[172].Rutala WA, Barbee SL, Aguiar NC et al. Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2000, 21(1): 33-38.

[173].Jones AM, Govan JR, Doherty CJ et al. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* at a CF centre during a cross infection outbreak. Thorax 2003, 58(6): 525-527.

[174].Lafond J. Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la Mucoviscidose. Revue d'Hygiène 2004,12(2): 113-120.

[175].Anne Prévotat.Traitement de la mucoviscidose. Journée domicile et mucoviscidose 2011 : 15,16.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
Fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes
Confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 39

سنة : 2016

التحفيزات الرئوية بالزائفة الزنجارية

محد مرضى التليف الكيسي

أطروحة:

..... قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : سناء الحجوي

المزداة في: 22 يوليوز 1988 بالدار البيضاء

صيدلانية داخلية بالمركز الإستشفائي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الزائفة الزنجارية - التليف الكيسي - تعفن الجهاز التنفسي - علاج - وقاية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : أحمد كوزي

أستاذ في طب الاطفال

مشرف

السيد : ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سكيانة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة