



HAL
open science

Caractéristiques cliniques et bactériologiques des colonisations et infections urinaires à *Pseudomonas aeruginosa*

Agnès Cottalorda

► **To cite this version:**

Agnès Cottalorda. Caractéristiques cliniques et bactériologiques des colonisations et infections urinaires à *Pseudomonas aeruginosa*. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03216853

HAL Id: dumas-03216853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03216853>

Submitted on 4 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019

N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
D'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

tenant lieu de

THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2019

par

Agnès COTTALORDA

Né(e) le 19/09/1991 à Marseille (8^{ème})

Caractéristiques cliniques et bactériologiques
des colonisations et infections urinaires
à *Pseudomonas aeruginosa*

Président du jury : Pr Martine PESTEL CARON, Pharmacien, PUPH, Rouen

Membres du jury : Pr Estelle JUMAS-BILAK, Pharmacien, PUPH, Montpellier

Pr Simon LE HELLO, Pharmacien, PUPH, Caen

Pr Manuel ETIENNE, Médecin, PUPH, Rouen

Dr Laure GIBERT, Pharmacien, PH, Havre

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ENSEIGNANTS CHERCHEURS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héliène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pélopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEU (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Neja EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
--------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia BOURDON UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Marianne LAINE UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Bequerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	21
REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE.....	23
I.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
I.1.1 Principales caractéristiques bactériologiques	23
I.1.2 Manifestations cliniques	24
I.1.3 Virulence de <i>P. aeruginosa</i>	25
I.1.3.2 Modes de vie de <i>P. aeruginosa</i>	31
I.1.3.3 Régulation de la virulence et adaptation au stress	31
I.1.4 Sensibilité aux antibiotiques	38
I.1.4.1 Résistances naturelles	39
I.1.4.2 Résistances acquises	40
I.1.4.3 Epidémiologie de la résistance	43
I.1.5 Diversité génétique de l'espèce <i>P. aeruginosa</i>	48
I.1.5.1 Typage moléculaire par <i>MultiLocus Sequence Typing</i>	48
I.1.5.2 Données épidémiologiques générées par séquençage nouvelle génération....	52
I.2 Colonisations et infections du tractus urinaire à <i>P. aeruginosa</i>	55
I.2.1 Arbre urinaire.....	55
I.2.2 Principales pathologies non infectieuses touchant l'arbre urinaire.....	56
I.2.3 Cathéter urinaire et dérivation des voies urinaires naturelles	58
I.2.3.1 Sondes vésicales	58
I.2.3.2 Cathéter sus-pubien	59
I.2.3.3 Sonde double J.....	59
I.2.3.4 Sonde de néphrostomie.....	60
I.2.3.5 Dérivation urinaire externe non continente de type Bricker.....	61
I.2.4 Terminologie d'infection urinaire ou de bactériurie asymptomatique	62
I.2.4.1 Colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique.....	62
I.2.4.2 Infections urinaires	62
I.2.4.3 Infections associées aux soins, nosocomiales ou communautaires	65
I.2.5 Place de <i>P. aeruginosa</i> dans les infections urinaires	67
I.2.6 Traitement des infections urinaires à <i>P. aeruginosa</i>	68
I.2.6.1 Qui faut-il traiter par antibiotiques ?	68
I.2.6.2 Comment traiter les IUAS ?	68

I.2.6.3	Molécules anti- <i>Pseudomonas</i> ?	69
I.2.6.4	Durée de traitement et suivi des IUAS ?	69
I.2.6.5	Gestion des dispositifs endo-urinaires ?	69
TRAVAIL EXPERIMENTAL.....		71
II.1	OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE.....	71
II.2	PATIENTS ET METHODES	72
II.2.1	Collection de souches.....	72
II.2.2	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	72
II.2.2.1	Recueil des données des patients.....	73
II.2.3	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	74
II.2.3.1	Critères d'inclusion.....	74
II.2.3.2	Critères d'exclusion.....	75
II.2.4	Caractéristiques phénotypiques.....	75
II.2.4.1	Morphologie des colonies.....	75
II.2.4.2	Etude de la sensibilité des isolats aux antibiotiques	77
II.2.5	Analyse statistique des données	79
II.3	RESULTATS	80
II.3.1	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	80
II.3.2	Diversité phénotypique des isolats	84
II.3.2.1	Diversité morphologique	84
II.3.2.2	Sensibilité aux antibiotiques	86
II.3.3	Diversité phénotypique intra-ECBU selon le contexte clinique	91
II.4	DISCUSSION	93
II.4.1	Objectifs du travail ; forces et limites de la méthodologie.....	93
II.4.2	Données cliniques des patients.....	94
II.4.3	Caractérisation morphotypique des isolats.....	97
II.4.4	Sensibilité des isolats aux antibiotiques	99
II.4.5	Diversité entre les isolats d'un même prélèvement urinaire	102
CONCLUSION		103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		104

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau I : Principaux antibiotiques ciblés par la surproduction de pompes d'efflux chez <i>P. aeruginosa</i>	39
Tableau II : Classification d'Amblar des β -lactamases chez <i>P. aeruginosa</i>	40
Tableau III : Principaux phénotypes et mécanismes de résistance aux antibiotiques de <i>P. aeruginosa</i>	44
Tableau IV : Mécanismes de résistance aux β -lactamines identifiés chez 969 souches de <i>P. aeruginosa</i> adressées au CNR en 2017.....	44
Tableau V : Catégorisation des souches de <i>P. aeruginosa</i> en fonction de leur résistance aux différentes familles d'antibiotiques	47
Tableau VI : Seuil de leucocyturie et de bactériurie permettant de définir biologiquement une IU à <i>P. aeruginosa</i>	63
Tableau VII : Liste des antibiotiques anti-Pseudomonas	69
Tableau VIII : Variables combinées [âge - comorbidités] prises en compte dans le score de Charlson	74
Tableau IX : Liste des antibiotiques testés et leurs diamètres critiques	77
Tableau X : Services et pôles d'hospitalisation des patients	80
Tableau XI : Analyse statistique comparative des données démographiques et cliniques des patients, dans la population globale et selon le tableau clinique.....	82
Tableau XII : Analyse statistique comparative des comorbidités les plus fréquentes, dans la population globale et selon le tableau clinique	83
Tableau XIII : Répartition des morphotypes selon le contexte d'IU et de BA	84
Tableau XIV : Corrélation des caractéristiques morphotypiques des isolats avec les données démographiques, cliniques et les antibiotypes	85
Tableau XV : Répartition des profils de résistance et des antibiotypes selon le contexte d'IU ou de BA.....	88
Tableau XVI : Corrélation des profils de résistance aux antibiotiques des isolats avec les données démographiques et cliniques des patients	89
Tableau XVII : Diversité morphotypique observée au sein de chaque ECBU, selon la population étudiée	91
Tableau XVIII : Diversité des isolats au sein d'un même ECBU en terme de sensibilité aux antibiotiques, selon la population étudiée	91
Tableau XIX : Profils de résistance différents au sein d'un même ECBU pour 35 patients...	92

FIGURES

Figure 1 : Morphotypes des colonies de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
Figure 2 : Facteurs de virulence de <i>P. aeruginosa</i> et systèmes de sécrétion associés	25
Figure 3 : Structure du LPS chez <i>P. aeruginosa</i>	27
Figure 4 : Formation du biofilm	30
Figure 5 : Système de Quorum Sensing de <i>P. aeruginosa</i> : Hiérarchie et régulation des facteurs de virulence.....	33
Figure 6 : Modes de vie de <i>P. aeruginosa</i>	37
Figure 7 : Mécanismes conférant à <i>P. aeruginosa</i> une résistance aux antibiotiques	38
Figure 8 : Distribution des carbapénémases identifiées chez les souches de <i>P. aeruginosa</i> analysées par le CNR en 2017.....	41
Figure 9 : Pourcentage d'isolats invasifs de <i>P. aeruginosa</i> ayant une résistance combinée aux antibiotiques, selon le pays de l'Union Européennes, en 2017.....	45
Figure 10 : BLSE identifiées chez <i>P. aeruginosa</i> par le CNR entre 2013 et 2017	46
Figure 11 : Arbre urinaire.....	55
Figure 12 : Hypertrophie bénigne de la prostate	56
Figure 13 : Cathétérisme sus-pubien	59
Figure 14 : Sonde double J	60
Figure 15 : Sonde de néphrotomie	60
Figure 16 : Représentation de l'intervention de Bricker.....	61
Figure 17 : Prévalence des principaux sites infectieux à l'origine d'infections nosocomiales en France, en 2017	66
Figure 18 : Epidémiologie des infections urinaires.....	67
Figure 19 : Illustration des objectifs de l'étude en terme de diversité bactérienne.....	71
Figure 20 : Collection de 10 isolats de divers morphotypes à partir d'un ECBU positif à <i>P. aeruginosa</i> en culture pure	72
Figure 21 : Démarche mise en œuvre pour valider la stabilité des morphotypes au cours du temps	76
Figure 22 : Antibiogramme réalisé en parallèle sur une gélose MH +1000µg de cloxacilline (à gauche) et MH (à droite)	78
Figure 23 : Profils de résistance des isolats aux antibiotiques	86
Figure 24 : Taux de résistance des isolats aux différentes familles d'antibiotiques, global et selon le caractère Non-MDR, MDR ou XDR	87
Figure 25 : Nombre moyen de familles d'antibiotiques prescrites par isolat selon son caractère Non-MDR, MDR et XDR.....	90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFU : Association Française d'Urologie
AHL : N-acyl-homosérine lactone
BA : Bactériurie Asymptomatique
BLSE : β -Lactamase à Spectre Elargi
CF : *Cystic Fibrosis* ou mucoviscidose
D : phénotype de Dissociation
DMU : Dispositif Médical Urinaire
EPS : ExoPolySaccharide
FQ : FluoroQuinolones
IAS : Infection Associée aux Soins
ID : ImmunoDépression
IU : Infection Urinaire
IUAS : Infections urinaires associées aux soins
L : *Large colony*
LPS : LipoPolySaccharide
M : colonie Mucoïde
MDR : *MultiDrug Resistant*
MLST : *MultiLocus Sequence Typing*
NGS : *Next Generation Sequencing*
QS : *Quorum Sensing*
RAU : Rétention Aiguë d'Urines
SAD : sonde à demeure
SCV : *Small Colony Variant* – petite colonie
SST : Système de sécrétion de type
ST : *Sequence Type*
TCS : Système à deux composants
WGS : *Whole Genome Sequencing*
XDR : *eXtensively Drug Resistant*

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à gram négatif, isolé dans divers environnements (notamment aquatiques) et pathogène opportuniste chez l'homme. Fréquemment retrouvé en situation de colonisation, il ne devient pathogène qu'en présence de certains facteurs liés à l'hôte, tels que l'altération des défenses immunitaires. Il est doté d'un vaste arsenal de facteurs de virulence lui permettant d'adhérer à une surface biotique ou abiotique ou de se disséminer dans le milieu. La particularité des infections à *P. aeruginosa* réside donc dans l'association d'une pathogénicité propre à la souche et d'un terrain favorable (Moradali, Ghods, et Rehm 2017). Ainsi, la distinction entre infection et colonisation n'est pas toujours simple.

P. aeruginosa est le 7^{ème} germe responsable d'infections urinaires (IU), compliquées ou non (Flores-Mireles et al. 2015). Or les IU, qui représentent le premier site d'infections associées aux soins, sont grevées d'une morbi-mortalité élevée (CPias 2018). Elles sont favorisées par des procédures invasives sur les voies urinaires et la présence d'un obstacle ou d'un matériel (Thomas M. Hooton et al. 2010; Nicolle 2014). Du fait de sa virulence, de sa résistance intrinsèque aux antibiotiques et de ses capacités à acquérir et développer de nouvelles résistances, *P. aeruginosa* est ainsi responsable d'infections difficiles à traiter (CDC 2013).

De nombreux travaux ont été entrepris pour caractériser la diversité génétique des souches de *P. aeruginosa* responsables d'infections respiratoires, notamment chez le patient atteint de mucoviscidose. Des micro-évolutions observées au sein du génome de *P. aeruginosa* lui permettent de s'adapter et se traduisent par une diversification phénotypique et génotypique majeure des souches (Chung et al. 2012; Tai et al. 2015; Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016). Par ailleurs, plusieurs études ont montré une structure non clonale de l'espèce *P. aeruginosa* avec des clones épidémiques comme la souche LES (*Liverpool Epidemic Strain*) et le clone C largement répandus à travers le Monde (Kidd et al. 2012; Römling et al. 2005). Certains clones de diffusion mondiale sont dits « épidémiques à haut risque » car ils sont associés à un profil de multirésistance aux antibiotiques, tels que les clones de *Sequence Type* 111, 175 et 235 (Oliver et al. 2015; Mulet et al. 2013; Treepong et al. 2017).

Cependant, il existe très peu de données sur les souches de *P. aeruginosa* responsables de colonisation ou d'infection de l'arbre urinaire. Les études publiées à ce jour n'ont en effet porté que sur un petit nombre de souches, se sont focalisées sur les souches multirésistantes ou encore

n'ont exploré que la distribution de quelques gènes de virulence (Gomila et al. 2013; Sabharwal et al. 2014; Tielen et al. 2011).

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux tableaux cliniques et à la diversité des souches isolées chez des patients présentant une IU ou une bactériurie asymptomatique (BA) à *P. aeruginosa*.

Après une revue bibliographique des principales caractéristiques de *P. aeruginosa* et des pathologies ou infections de l'arbre urinaire, nous exposerons notre travail personnel consacré (1) à la description des caractéristiques cliniques des patients ayant présenté un ECBU à *P. aeruginosa* entre 2016 et 2018 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen et (2) à l'étude de la diversité phénotypique de ces isolats.

REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

I.1 *Pseudomonas aeruginosa*

I.1.1 Principales caractéristiques bactériologiques

P. aeruginosa est un bacille à Gram négatif non fermentaire (de Bentzmann et Plésiat 2011). Il est producteur de cytochrome oxydase et mobile grâce à une ciliature polaire.

Cette espèce peu exigeante présente une croissance rapide à des températures variant de 30 à plus de 40°C (de Bentzmann et Plésiat 2011).

Elle peut former différents types de colonies (Figure 1) :

- « Large » (L) : colonies bombées à contours irréguliers ;
- « Small colony variant » (SCV) : petites colonies à bords réguliers, largement décrites durant les infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (Malone 2015; Häußler 2004) ;
- Mucoïdes (M) : colonies bombées et visqueuses ;
- Ou encore un morphotype de dissociation (D), lorsqu'au cours de subcultures d'une colonie isolée, celle-ci se multiplie sous la forme de plusieurs colonies de morphologies distinctes (Zierdt et Schmidt 1964).



Figure 1 : Morphotypes des colonies de *Pseudomonas aeruginosa*
D'après les données personnelles

Les colonies peuvent être pigmentées ; les pigments les plus courants sont la pyocyanine (pigment bleu-vert, spécifique de l'espèce *P. aeruginosa*) et la pyoverdine (pigment jaune-vert fluorescent) (Ben Haj Khalifa et al. 2011).

Il s'agit d'une bactérie versatile, possédant des propriétés d'adaptation à de nombreuses conditions physico-chimiques, lui permettant de survivre et de s'adapter à différents environnements (milieux aquatique, végétal et humain) (Kidd et al. 2012; Martins et al. 2014).

I.1.2 Manifestations cliniques

P. aeruginosa est un germe saprophyte de l'environnement, particulièrement retrouvé dans les environnements chauds et humides, et notamment à l'hôpital. Il a été retrouvé dans les réseaux d'eaux des structures de soins (Abdouchakour et al. 2015), pouvant être à l'origine d'infections associées aux soins (IAS).

Il s'agit d'un pathogène opportuniste, responsable d'infections chez des patients ayant des défenses antibactériennes altérées (tels que les patients diabétiques, immunodéprimés, atteints de mucoviscidose ou encore les grands brûlés). La survenue d'une infection est étroitement liée au terrain et à la pression de sélection des antibiotiques (CMIT 2018).

Les facteurs de risque de contamination peuvent être individuels (présence de lésions préexistantes, immunodéficiences, présence de matériel étranger, etc.), collectifs (par défaut d'hygiène) ou encore iatrogènes (par colonisation progressive des dispositifs médicaux ou lors d'utilisation de matériels contaminés) (de Bentzmann et Plésiat 2011; CMIT 2018; Mulet et al. 2013).

Ce germe peut coloniser ou infecter des sites variés (Mérens et al. 2011). Les infections respiratoires et urinaires sont les plus fréquemment décrites bien que ce germe puisse également être responsable d'infections cutanées, oculaires, auriculaires ou encore des infections cérébro-méningées et des bactériémies (Oliver et al. 2015; CMIT 2018).

En France, *P. aeruginosa* est le 4^{ème} micro-organisme responsable d'infections nosocomiales après *E. coli*, *S. aureus* et *E. faecalis* (CPias 2018).

Aux Etats-Unis en 2011, *P. aeruginosa* a été mis en cause dans 8% des IAS. Il est responsable de 51.000 infections par an, 6.700 causées par des souches multirésistantes et 440 entraînant le décès du patient (CDC 2013).

I.1.3 Virulence de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa possède une pathogénicité multifactorielle en lien avec un vaste arsenal de facteurs de virulence. Cependant, ce n'est pas un pathogène obligatoire car il est sensible à la phagocytose, notamment par les polynucléaires neutrophiles, et donc facilement éliminé par les premières lignes de défenses de l'hôte (de Bentzmann et Plésiat 2011). Ses facteurs de virulence peuvent être préférentiellement impliqués dans la phase aiguë ou chronique de l'infection (Ben Haj Khalifa et al. 2011; Crousilles et al. 2015; Coggan et Wolfgang 2012).

Bien qu'il semble difficile de réaliser une liste exhaustive des facteurs de virulence de *P. aeruginosa*, il est commun de distinguer (Figure 2) :

- Des structures de surface telles que le flagelle ou les *pili* ;
- L'endotoxine ou lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe ;
- Des facteurs de virulence sécrétés par des systèmes de sécrétions (SST) ou d'autres mécanismes divers.

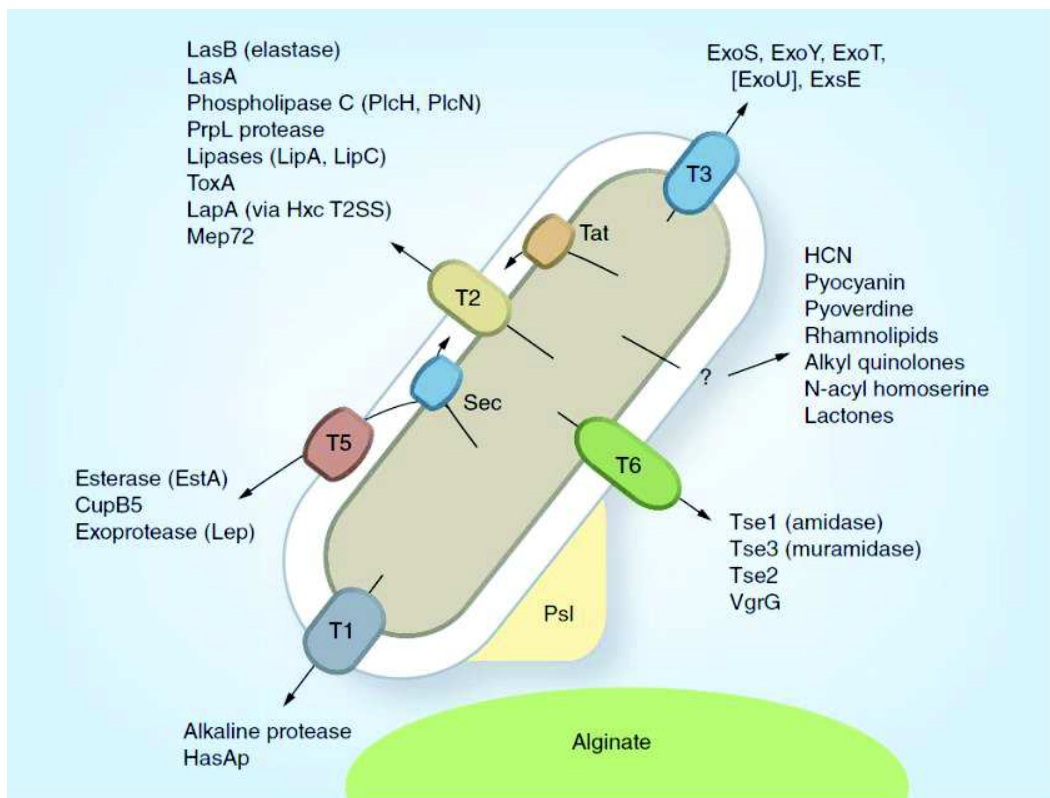


Figure 2 : Facteurs de virulence de *P. aeruginosa* et systèmes de sécrétion associés

Plusieurs systèmes de sécrétion ont été décrits chez *P. aeruginosa*. Le système de sécrétion de type I (« T1 ») permet l'export de protéines telle que la protéase alcaline. Deux systèmes de sécrétion de type II (T2) ont été décrits chez *P. aeruginosa*, le système Xcp (qui transporte de nombreuses protéines telles que l'élastase ou la phospholipase C) et le système Hxc (qui exporte la phosphatase alcaline, LapA). Les systèmes de sécrétion de type III et VI (T3 et T6) sont des « injectosomes » qui exportent

des protéines directement du cytosol bactérien vers la cellule receveuse, qui peut être une cellule hôte ou une autre bactérie. *P. aeruginosa* exprime également plusieurs variétés de systèmes de sécrétion de type V (T5), notamment pour la sécrétion de l'estérase EstA, de la protéase LepA ou de la protéine chaperone, CupB5. En outre, *P. aeruginosa* sécrète également des polysaccharides tels que Psl et Pel, qui constituent à terme la matrice du biofilm, ainsi que l'alginate (dont la production est caractéristique des colonies mucoïdes).

D'après (Crousilles et al. 2015)

I.1.3.1.1 Principaux facteurs de virulence

I.1.3.1.1 Structures superficielles

Le **flagelle** constitue une ciliature polaire unique (Dasgupta et al. 2004) nécessaire à la mobilité bactérienne, en milieu liquide (motilité de type *swimming*) ou semi-solide (motilité de type *swarming*). Il permet également à la bactérie d'adhérer aux cellules épithéliales, à l'origine d'une réponse inflammatoire. C'est un composé bactérien très immunogène (Ben Haj Khalifa et al. 2011; de Bentzmann et Plésiat 2011).

Les *pili*, notamment les ***pili* de type IV**, sont des adhésines de surface. Cet ancrage bactérien conduit à une cascade de régulation impliquée dans la motilité de surface (de type *twitching*), la formation de biofilm, ainsi que dans la virulence (Persat et al. 2015; Marko et al. 2018).

I.1.3.1.2 Endotoxine

Le **LPS**, endotoxine située dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif, participe à l'interaction avec les tissus hôtes, à l'origine d'une stimulation de la réponse inflammatoire (par liaison aux récepteurs TLR4 et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires) (Lam et al. 2011).

Il est composé d'un lipide A, d'un noyau saccharidique intermédiaire (appelé *Core*) lié ou non à une chaîne polysaccharidique (appelée antigène somatique O) (Figure 3).

Le morphotype des colonies est lisse si l'Ag O est présent et rugueux si l'Ag O est absent. La virulence d'une souche bactérienne est positivement corrélée à la présence et la longueur de l'antigène O (Cryz et al. 1984; King et al. 2009), nécessaire à la dissémination bactérienne

systémique (Pier 2007). Le morphotype lisse est donc plus virulent que le morphotype rugueux (Ben Haj Khalifa et al. 2011).

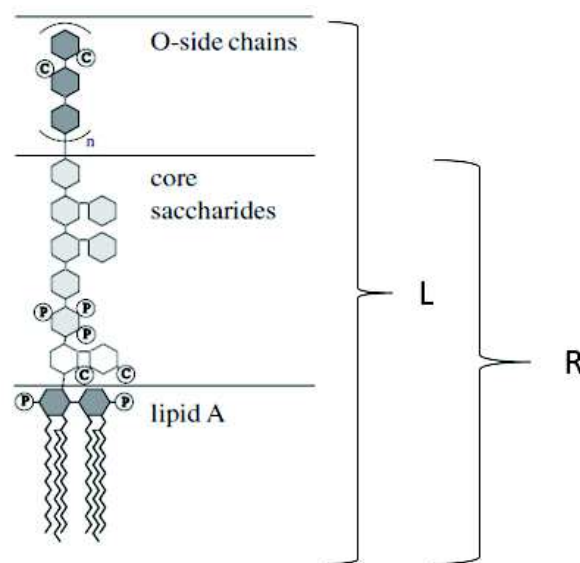


Figure 3 : Structure du LPS chez *P. aeruginosa*

P : groupement phosphate ; C : groupement carboxylate ; L : morphotype lisse ; R : morphotype rugueux
Adapté de Schneck et al. (Schneck et al. 2009)

I.1.3.1.3 Facteurs de virulence sécrétés

Ces facteurs peuvent être sécrétés par la cellule bactérienne notamment via des systèmes de sécrétion de type I, II, III, V et VI (de Bentzmann et Plésiat 2011).

Parmi les facteurs de virulence sécrétés est retrouvée l'**élastase**. Cette enzyme dégrade l'élastine et inactive parallèlement de nombreux composés du système immunitaire (telles que les immunoglobulines, les protéines du complément ou de la matrice épithéliale ou encore les cytokines) (Ben Haj Khalifa et al. 2011; Moradali, Ghods, et Rehm 2017). Schmidtchen et al. (Schmidtchen et al. 2003) ont mis en évidence le rôle de l'élastase dans la pathogénicité notamment au sein d'ulcères chroniques, par dégradation notamment des protéines du complément C3 et du fibroblaste. Elle possède une activité pro-inflammatoire, modulatrice de la réponse immunitaire de l'hôte, cruciale pour l'invasion tissulaire et l'infectiosité (Wieland et al. 2002; Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

A cet arsenal protéolytique s'ajoute la **protéase alcaline** (sécrétée par le système de sécrétion de type I) qui lyse la fibrine et peut causer des nécroses hémorragiques (Moradali,

Ghods, et Rehm 2017), ainsi que la **protéase IV** (PrpI) qui dégrade les immunoglobulines, les protéines du complément, le plasminogène et le fibrinogène (de Bentzmann et Plésiat 2011).

L'**exotoxine A** (ETA) est le composé protéique le plus toxique produit par cette espèce bactérienne, impliqué dans la colonisation de l'hôte. L'ETA est sécrétée sous forme de précurseur protéique inactif. Elle possède deux domaines, le domaine catalytique A, qui possède une activité mono-ADP-ribosyltransférase, et le domaine de translocation B, qui permet l'interaction aux récepteurs situés à la surface de la cellule hôte. Cette exotoxine possède une activité pro-inflammatoire et modulatrice de la réponse immunitaire de l'hôte (Wieland et al. 2002). Elle inhibe la synthèse protéique des cellules cibles, causant une mort cellulaire par nécrose (Ben Haj Khalifa et al. 2011).

Les **phospholipases C** (PLC) de type B, N et H sont des enzymes ayant des spécificités de substrats phospholipidiques différentes (Ben Haj Khalifa et al. 2011). La plus importante pour la virulence de *P. aeruginosa* est la PLC H, une enzyme hémolytique active contre les membranes cellulaires de l'hôte et le surfactant pulmonaire (Wargo et al. 2011). Elle est responsable par stimulation de la réponse immunitaire (TNF- α , interleukine-8) d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et donc de lésions organiques voire de décès chez des modèles d'infections expérimentaux *in vivo* (Meyers et al. 1992; Wieland et al. 2002). Sa production est significativement plus élevée pour des isolats urinaires que chez les isolats d'autres sites anatomiques (pulmonaires, sanguins) (Berka, Gray, et Vasil 1981) ; ses organes cibles sont les reins et le foie (Meyers et al. 1992).

La **pyocyanine** est un pigment bleu sécrété, ayant un rôle majeur dans la virulence de *P. aeruginosa*. Ce pigment favorise la virulence en interférant avec de nombreuses fonctions cellulaires de l'hôte (transport d'électrons, respiration cellulaire, métabolisme énergétique, mécanismes de l'immunité innée, etc.) (Rada et Leto 2013). La pyocyanine est responsable d'une réponse inflammatoire par induction de stress oxydatif (McDermott et al. 2012). Des modèles d'infections pulmonaires chez la souris ou d'infections de cellules urothéliales ont montré son importance dans la virulence de *P. aeruginosa* (Lau et al. 2004; McDermott et al. 2012). Son niveau d'expression est corrélé notamment au déclin de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose (Rada et Leto 2013) ou encore à l'altération de la viabilité des cellules urothéliales (McDermott et al. 2012).

Les **sidérophores** (dont les plus décrits sont la **pyoverdine**, pigment jaune-vert, et la pyochéline) permettent la captation de fer, essentiel à la croissance bactérienne. La pyoverdine initie une cascade de signalisation induisant la production de facteurs de virulence, dont l'ETA et la pyoverdine elle-même (Jimenez et al. 2012). Elle est ainsi plus impliquée dans la virulence

bactérienne que la pyochéline, et notamment dans des infections de type kératite (Suzuki et al. 2018). Minandri et al. ont construit un mutant délété du gène codant pour la pyoverdine (*pvdA*), et ont mis en évidence dans un modèle *in vivo* d'infection pulmonaire chez la souris une diminution de la mortalité, celle-ci passant de 60-90% (pour la souche sauvage) à 10-20% (pour la souche mutée) (Minandri et al. 2016).

Les **rhamnolipides** sont des glycopeptides cytotoxiques impliqués dans la lyse des érythrocytes et des leucocytes (de Bentzmann et Plésiat 2011). Ils contribuent à l'invasion de *P. aeruginosa* en perturbant le transport mucociliaire de l'épithélium respiratoire humain. De plus, ils facilitent son ancrage et favorisent la formation de biofilm (Ben Haj Khalifa et al. 2011; Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

Les protéases, l'élastase et les rhamnolipides ont d'ailleurs été décrits comme contribuant significativement au développement de *P. aeruginosa* lors d'une IU, en jouant un rôle majeur dans les lésions tissulaires, l'invasion et la colonisation du tractus urinaire par ce germe (Gupta, Gupta, et Harjai 2013).

I.1.3.1.4 Formation de biofilm

Définition du biofilm

Le terme de biofilm a été employé pour la première fois en 1978 (Costerton, Geesey, et Cheng 1978). Il est décrit comme un ensemble des micro-colonies entourées d'une matrice hautement hydratée, anionique et constituée d'exopolysaccharides. Il consiste en un consortium de micro-organismes (mono- ou multi-espèces) assemblés et localisés à une interface. Les biofilms sont omniprésents et plus résistants aux antibiotiques que les cellules planctoniques (Lebeaux, Ghigo, et Beloin 2014). La formation de biofilm est un important mécanisme de protection de la bactérie (Coggan et Wolfgang 2012). La capacité de *P. aeruginosa* à se développer sous forme de biofilm est un facteur déterminant pour la persistance et la dissémination endémique de ce germe en milieu hospitalier (Kaiser et al. 2017).

Formation du biofilm

Le biofilm se développe en plusieurs étapes. Le stade I consiste en un attachement réversible de bactéries ayant un mode de vie planctonique à une surface, attachement devenant

irréversible lors du stade II. Le stade III correspond à la formation de micro-colonies. Le biofilm mature peut former une communauté en trois dimensions lors du stade IV. Enfin, les bactéries peuvent se disperser lors du stade V pour retourner à un mode de vie planctonique et ainsi coloniser d'autres sites (Figure 4) (Rasamiravaka et al. 2015).

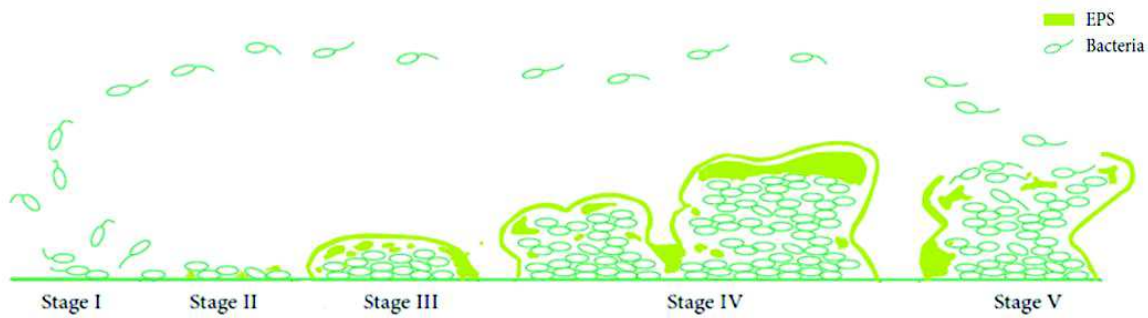


Figure 4 : Formation du biofilm
 EPS : Exopolysaccharides
 Adapté de Rasamiravaka et al. (Rasamiravaka et al. 2015)

Composition du biofilm

Le biofilm consiste en une communauté bactérienne très structurée enchassée au sein de substances polymères extracellulaires (EPS). Cette matrice est composée majoritairement d'exopolysaccharides (alginate, Pel et Psl), d'ADN extracellulaire (eDNA), de lipides et de protéines. Elle représente la majorité du volume du biofilm (50-90%), conférant une résistance physique et chimique aux forces mécaniques (telles que les fluides vasculaires) ou à la pénétration de molécules toxiques pour la bactérie (antibiotiques, molécules de l'immunité, etc.) (Gellatly et Hancock 2013; Moradali, Ghods, et Rehm 2017). Les bactéries évoluant au sein de biofilm ont un profil transcriptionnel différent des bactéries planctoniques. La faible quantité d'oxygène et de nutriments entraîne un mode de croissance ralenti des bactéries et favorise la surproduction de facteur sigma de réponse au stress (RpoS). Tous ces facteurs favorisent la résistance bactérienne aux antibiotiques (Gellatly et Hancock 2013).

Les différents types d'exopolysaccharides et l'eDNA interagissent dans l'architecture du biofilm (Moradali, Ghods, et Rehm 2017). Cole et al. (Cole et al. 2014) ont mis en évidence dans un modèle murin d'IU sur cathéter urinaire que *P. aeruginosa* pouvait former du biofilm par des mécanismes indépendants des exopolysaccharides. En effet, un mutant délété des gènes *pel*, *psl* et *alg* était responsable d'une IU sur cathéter dans ce modèle, par formation de biofilm médié par l'eDNA. Cette diversité confère au biofilm de cette espèce différentes propriétés physicochimiques nécessaires à sa flexibilité et sa stabilité dans diverses conditions ; elle contribue ainsi à la survie de la population bactérienne (Lebeaux, Ghigo, et Beloin 2014).

I.1.3.2 Modes de vie de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa possède plusieurs modes de vie, qui diffèrent entre eux par la morphologie et le métabolisme des bactéries (Lopes, Machado, et Pereira 2011).

Les bactéries ayant un mode de vie libre, dit planctonique, sont isolées et disséminées. Ce mode de vie est préférentiellement exprimé lors des infections aiguës. Dès lors, la bactérie sera invasive pour se disséminer rapidement, causant des lésions tissulaires. Les facteurs de virulence préférentiellement exprimés seront alors le flagelle, les SST2 et SST3, la lipase et l'ETA (Coggan et Wolfgang 2012; Valentini et al. 2018).

A l'inverse, les bactéries adoptant un mode de vie sessile se regroupent sous forme de communautés microbiennes et adhèrent ou non à une surface, favorisant la formation de biofilm. Lors de la chronicisation des infections, la bactérie doit s'adapter à son environnement et se protéger des systèmes de défense de l'hôte ou des traitements antibiotiques par formation de biofilm (Lebeaux, Ghigo, et Beloin 2014; Moradali, Ghods, et Rehm 2017). Les bactéries perdent alors leurs structures les plus immunogènes (flagelle, TSS3) pour échapper au système immunitaire. Dans ces conditions, les facteurs les plus exprimés sont les exopolysaccharides, les *fimbriae* et le TSS6 (Ben Haj Khalifa et al. 2011; Coggan et Wolfgang 2012; Jimenez et al. 2012). Est également observée une surproduction d'alginate, responsable de la conversion en phénotype mucoïde des colonies, particulièrement décrite chez les patients atteints de mucoviscidose ayant une infection chronique à *P. aeruginosa* (Martins et al. 2014).

I.1.3.3 Régulation de la virulence et adaptation au stress

Les bactéries sont soumises à divers stress et stimuli extérieurs lors de la colonisation ou de l'infection, incluant la réponse immunitaire de l'hôte, mais aussi la compétition inter-espèces ou encore le manque de nutriments, d'oxygène, de fer ou de phosphate. Dans ces conditions, la production de facteurs de virulence est une stratégie de survie pour échapper au système immunitaire de l'hôte, en particulier au cours de la phase précoce de colonisation ou lors d'infection aiguë. D'autres voies de signalisation peuvent également être activées pour répondre à ces conditions défavorables (Gellatly et Hancock 2013; J. Lee et Zhang 2014; Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

I.1.3.3.1 *Quorum Sensing*

Le **Quorum Sensing** (QS) est le principal mécanisme de régulation de la virulence de *P. aeruginosa*. En fonction de la densité cellulaire (*quorum*) les bactéries peuvent communiquer entre elles (*sensing*) via des molécules diffusibles (les N-acyl-homosérines lactones [AHL] par exemple). Le QS joue un rôle critique dans la pathogénicité de *P. aeruginosa* au cours d'une infection. Plus de 10% des gènes de *P. aeruginosa* sont régulés par le QS. Ces gènes sont principalement impliqués dans la production de facteurs de virulence, la mobilité bactérienne, la transition du mode de vie planctonique au mode sessile et à la formation de biofilm, la résistance aux antibiotiques ou encore dans les voies de réponse au stress (Moradali, Ghods, et Rehm 2017; J. Lee et Zhang 2014). Plusieurs effecteurs du QS ont été décrits : le système Las (composé d'une AHL synthase LasI et d'un régulateur transcriptionnel LasR), le système Rhl (composé sur le même modèle de RhlI et RhlR) et plus récemment le *Pseudomonas* *Quinolone Signaling* PQS (où la molécule signal est une quinolone) et le système *Integrated QS System* IQS (Figure 5). Dans ce circuit de régulation, les protéines « signal » agissent comme des facteurs transcriptionnels pour induire l'expression d'autres gènes tels que les gènes de virulence, en réponse à un stress environnemental (Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

Le **système Las** contrôle la production de multiples facteurs de virulence impliqués dans les infections aiguës et les dommages cellulaires, notamment l'élastase, l'ETA ou encore la protéase alcaline.

Le **système Rhl** induit l'expression de gènes impliqués dans la production de rhamnolipides et réprime l'expression de ceux impliqués dans l'assemblage et le fonctionnement du SST3 (Jimenez et al. 2012).

Le **système PQS** favorise la production de facteurs de virulence telle que la pyocyanine, et la capture du fer. Bien que ce système ne permette pas de transporter le fer à l'intérieur de la cellule bactérienne, l'accumulation de fer dans les vésicules membranaires facilite son import par les sidérophores (pyoverdine et pyochéline). Ce mécanisme permet à la bactérie d'acquérir rapidement le fer nécessaire à sa croissance tout en maintenant ses sidérophores dans son environnement proche (Jimenez et al. 2012). Bala et al. (Bala, Chhibber, et Harjai 2014) ont par ailleurs décrit son importance dans un modèle murin d'IU aiguë.

Le **système IQS** a récemment été décrit comme impliqué dans la virulence, en induisant l'expression de gènes codant la pyocyanine, l'élastase et les rhamnolipides. De plus, il peut suppléer partiellement le système Las dans des conditions physiologiques pauvres en phosphate (J. Lee et Zhang 2014; Ciofu et al. 2010).

Ces systèmes de QS agissent selon une hiérarchie. Le système *las* régule positivement les systèmes *rhl* et PQS. Le système *rhl* régule négativement le système PQS (Coggan et Wolfgang 2012).

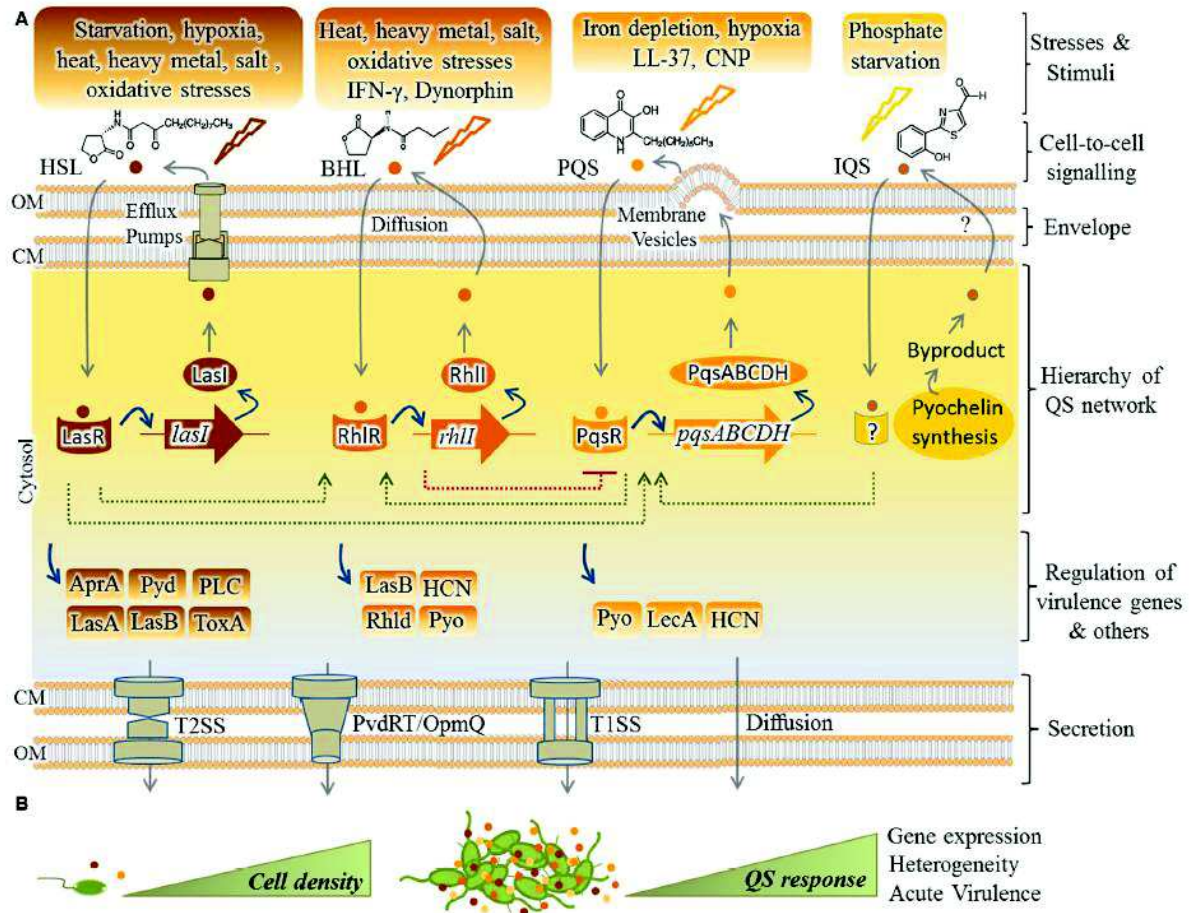


Figure 5 : Système de Quorum Sensing de *P. aeruginosa* : Hiérarchie et régulation des facteurs de virulence

(A) A ce jour, quatre voies de signalisation, incluant Las, Rhl, Pqs et IQS, ont été décrites parmi le QS de *P. aeruginosa*, LasR étant la principale. En réponse à des stimuli ou stress spécifiques, des auto-inducteurs (AI) différents sont synthétisés pour chaque système : HSL(3-oxo-C12-homosérine lactone), BHL (N-butyrylhomosérine lactone ou C4-HSL), PQS (2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone) et IQS [2-(2-hydroxyphényl)thiazol-4-carbaldéhyde (aéruginaldéhyde)]. L'exportation et l'importation des auto-inducteurs HSL, BHL et PQS sont respectivement assurées par les pompes d'efflux MexAB-OprM/MexEF-OprN, la libre diffusion ou les vésicules membranaires. Le point d'interrogation indique une voie inconnue de transport pour le système IQS. Les systèmes sont distincts mais peuvent interagir entre eux (lignes pointillées). Les facteurs transcriptionnels (LasR, RhlR et PqsR) sont activés par les AI pour induire l'expression de leur synthèse respective (LasI, RhlI, PqsABCDH) ainsi que l'expression de gènes codant des facteurs de virulence. La voie de signalisation du système IQS n'a pas encore été élucidée et le récepteur de l'IQS n'a pas encore été identifié. Différents systèmes de sécrétion, principalement les systèmes de sécrétion de type 1 et 2 (T1SS/T2SS) ainsi que la pompe d'efflux PvdRT-OpmQ assurent la sécrétion des facteurs de virulence.

(B) L'expression du QS est proportionnelle à la densité cellulaire et donc à la production cumulative d'AI (indiqués sur le schéma par de petits cercles colorés). Ce système permet une réponse collective de la population bactérienne en réponse à des stimuli environnementaux.

AprA, protéase alcaline ; Pyd, pyoverdine ; PLC, phospholipase C ; Tox, toxine A ; LasA, élastase LasA ; LasB, élastase LasB ; HCN, acide cyanhydrique ; Pyo, pyocyanine ; RhlD, rhamnolipides ; Lec A, lectine A ; CM, membrane cytoplasmique ; OM, membrane externe.

D'après (Moradali, Ghods, et Rehm 2017)

Trois systèmes de régulation du taux d'AHL ont été identifiés chez *P. aeruginosa*. **RsaL** est un répresseur transcriptionnel du système Las, se liant en parallèle sur le complexe LasR-AHL sur la région promotrice *lasI* afin d'inhiber sa transcription, ainsi que sur les régions promotrices des gènes codant la pyocyanine et l'acide cyanhydrique. **QteE** quant à lui prévient l'accumulation post-translationnelle de LasR en diminuant sa stabilité et bloquant l'accumulation de RhlR par un mécanisme à ce jour inconnu. Enfin, **QslA** prévient l'activation précoce du QS en formant des complexes avec LasR, bloquant sa liaison à l'ADN cible (Jimenez et al. 2012).

Le QS de *P. aeruginosa* est très adaptable et capable de répondre aux signaux de stress biologiques externes, permettant à la bactérie de moduler l'expression des gènes de virulence en fonction de son environnement. En effet, les conditions de stress environnementales peuvent favoriser l'expression d'un ou plusieurs systèmes du QS, notamment dans des conditions pauvres en nutriments, fer ou phosphate (J. Lee et Zhang 2014).

I.1.3.3.2 Systèmes à deux composants et facteurs sigma

Lors de stress environnemental, la bactérie va capter des signaux. L'élaboration et la transduction d'un signal de réponse sont souvent médiées jusqu'à un régulateur par des systèmes à deux composants (TCS). De concert, des facteurs σ alternatifs ou des protéines régulatrices vont moduler l'expression génique afin d'ajuster la physiologie cellulaire aux contraintes environnementales.

Les **systèmes à deux composants** (TCS) sont composés d'une histidine kinase (HK) souvent transmembranaire et d'un régulateur de réponse (RR). Le stimulus est reconnu par l'HK qui va alors s'auto-phosphoryler (par hydrolyse de l'ATP en ADP) puis transférer le groupement phosphate au RR. Le RR peut être un régulateur transcriptionnel, se fixant sur des régions promotrices des gènes pour moduler la transcription, ou il peut agir sur des cibles protéiques et moduler l'activité enzymatique.

P. aeruginosa possède plus de 60 TCS, 64HK et 72 RR, dont plus de la moitié sont impliquées dans la virulence, le fitness bactérien ou la capacité de colonisation (Francis, Stevenson, et Porter 2017; Jimenez et al. 2012). Bien que les TCS soient généralement considérés comme fonctionnant seuls, de récentes études suggèrent l'implication de

multikinases dans la régulation de la virulence de *P. aeruginosa*. Les système de multikinases comprennent plusieurs HK capables de détecter et d'intégrer de multiples stimuli (Francis, Stevenson, et Porter 2017).

Le TCS le plus décrit est le **système Gac/Rsm** (Valentini et al. 2018; Moradali, Ghods, et Rehm 2017; Jimenez et al. 2012). Il est composé d'une HK GacS, qui après autophosphorylation transfère son groupement phosphate au RR GacA, induisant la transcription des gènes *rsmY* et *rsmZ* codant des petits ARN. RsmY et RsmZ se lient au répresseur post-transcriptionnel RsmA. Le rôle majeur de ce TCS est la transition de l'infection aiguë à l'infection chronique. La levée de la répression est à l'origine d'une formation de biofilm (par augmentation de la production d'exopolysaccharides) et d'une diminution de la production de certains facteurs de virulence (pyocyanine, élastase, SST3, etc.). Plusieurs kinases interagissent avec le système Gac/Rsm, notamment RetS (qui se lie à GacS et inhibe sa phosphorylation) et LadS qui au contraire l'induit. Le système Gac/Rsm, via RsmA, régule aussi négativement la production des AHL impliquées dans les système Las et Rhl du QS (Balasubramanian et al. 2013; Valentini et al. 2018; Jimenez et al. 2012).

Les **facteurs sigma** sont impliqués dans la régulation de l'expression génique et la réponse au stress. Les facteurs σ en conditions physiologiques sont séquestrés par leur facteur anti- σ . La réponse à un stress environnemental va résulter en un changement conformationnel, à l'origine de la libération du facteur σ , qui pourra agir sur la transcription de gènes.

Parmi les facteurs sigma est décrit le facteur σ **RpoS**, qui se lie sur des régions promotrices des systèmes de QS, affectant notamment l'expression de *lasR* et *rhlR* (Balasubramanian et al. 2013). Un autre facteur σ , **AlgU**, une fois libéré par son facteur anti- σ MucA, régule positivement la production d'alginate, à l'origine du morphotype mucoïde des colonies (Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

I.1.3.3.3 Seconds messagers

Aux signaux de communication liés à la diffusion de molécules chimiques s'ajoutent des signaux liés aux seconds messagers (Jimenez et al. 2012; Moradali, Ghods, et Rehm 2017).

L'**adénosine monophosphate cyclique** (AMPc) est produite par des adénylates cyclases. Elle se lie au régulateur Vfr (*virulence factor regulator*), induisant la production de

facteurs de virulence (exotoxine A, *pili* de type IV, SST3) et de l'expression des systèmes Las ou Rhl. L'AMPC est un médiateur majeur d'expression des gènes de virulence impliqués dans la phase aiguë de l'infection (mode de vie planctonique des bactéries). Le taux d'AMPC est régulé positivement et négativement par le cluster de gènes Chp (*chemotaxis-like chemosensory system*). A noter, des mutations au sein du gène *mucA*, à l'origine d'une activation d'AlgU, inhibent cette voie de signalisation AMPc-Vfr (Coggan et Wolfgang 2012; Jimenez et al. 2012).

Le **di-guanosine monophosphate cyclique** (c-di-GMP) est un second messager impliqué dans la transition du mode de vie planctonique au mode de vie sessile par formation de biofilm. Il est synthétisé par une diguanylate cyclase (contenant un domaine GGDEF) et dégradé par une phosphodiesterase (contenant un domaine EAL). Le niveau d'expression du c-di-GMP est par ailleurs corrélé à la formation de *Small Colony Variant*. Cette molécule a ainsi été décrite comme impliquée dans les infections chroniques ou sur dispositifs médicaux, telles que les IU sur cathéter urinaire (Cole et al. 2014). Chez *P. aeruginosa*, plus de 40 protéines contiennent un domaine GGDEF et/ou EAL, parmi lesquelles FimX (nécessaire à la formation des *pili* de type IV), FleQ (régulateur flagellaire) ou encore RsmA (du système Gac/Rsm), illustrant la complexité des systèmes de régulation (Moradali, Ghods, et Rehm 2017; Jimenez et al. 2012; Cole et al. 2014).

Le réseau de signalisation intervenant dans la régulation de la virulence chez *P. aeruginosa* est sûrement l'un des plus complexes connus à ce jour. Il consiste en plusieurs systèmes interconnectés qui régulent de façon coordonnée la virulence, permettant à *P. aeruginosa* d'émerger au sein de la diversité bactérienne (Jimenez et al. 2012).

Plusieurs systèmes de régulation (au niveau transcriptionnel, post-transcriptionnel et post-traductionnel) permettent ainsi d'assurer les transitions entre les modes de vie planctonique et sessile par coordination étroite de l'expression de centaines de gènes ; chaque facteur de virulence étant exprimé différemment selon le mode de vie des bactéries (Figure 6) (Coggan et Wolfgang 2012; Moradali, Ghods, et Rehm 2017; Valentini et al. 2018).

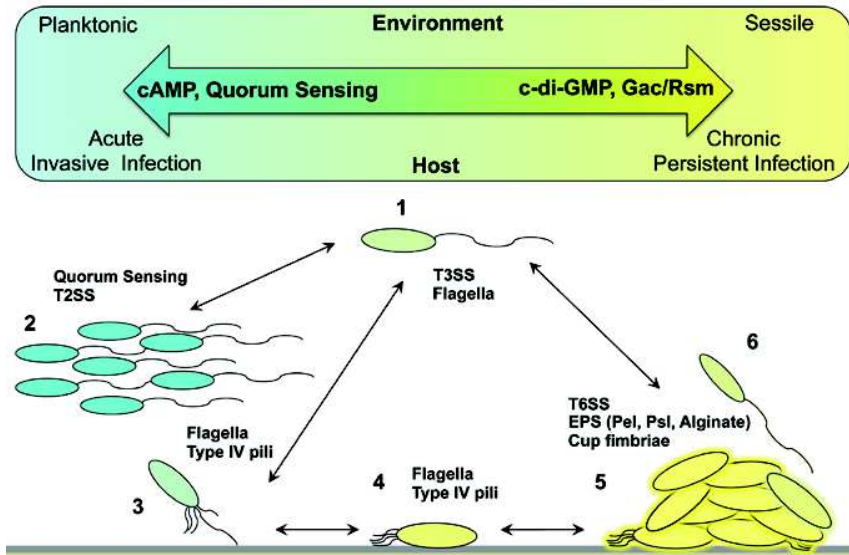


Figure 6 : Modes de vie de *P. aeruginosa*

L'interaction des 4 voies régulatrices globales (cAMP, c-di-GMP, QS et Gac/Rsm) conduit à un continuum phénotypique qui contrôle la transition entre le mode de vie planctonique et sessile dans l'environnement et joue un rôle analogue chez l'homme en contrôlant la transition entre infection aiguë et chronique.

1. Mode vie planctonique dans l'environnement
 2. Activation du QS dès que la densité de population augmente, vie en groupe
 - 3.4.5 Etapes de formation de biofilm après interaction avec une surface solide
 6. Libération d'une cellule sessile à partir du biofilm et retour à un mode de vie planctonique
- D'après (Coggan et Wolfgang 2012)

I.1.4 Sensibilité aux antibiotiques

P. aeruginosa est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques par le biais de mécanismes intrinsèques. A ces mécanismes s'ajoutent des mécanismes de résistance acquise et adaptative (mécanisme transitoire induit par l'exposition aux antibiotiques), le rendant résistant à de nombreux antibiotiques naturellement actifs et restreignant ainsi les options thérapeutiques (Jeannot and Plésiat 2016; Moradali et al. 2017) (Figure 7).

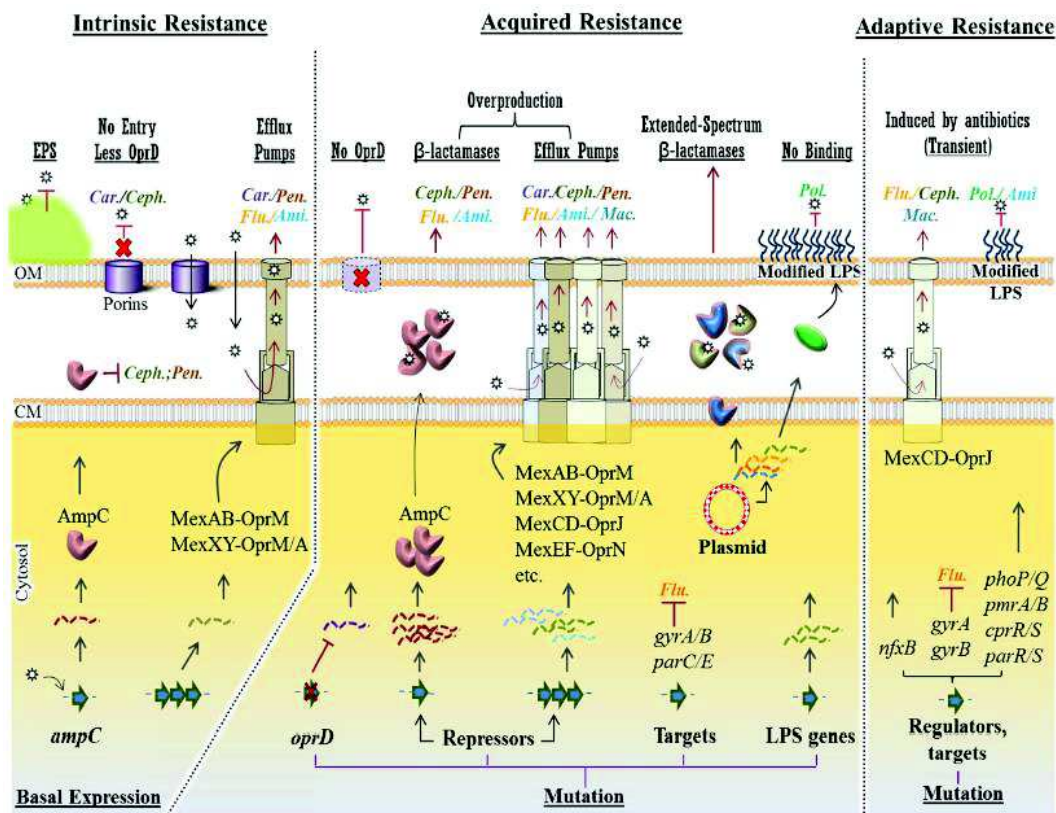


Figure 7 : Mécanismes conférant à *P. aeruginosa* une résistance aux antibiotiques

Pour chaque mécanisme, différentes stratégies moléculaires, qui confèrent une résistance à une classe spécifique d'antibiotiques anti-Pseudomonas (Car., Carbapénems ; Ceph., Cephalosporines ; Pen., Pénicillins ; Ami., Aminoglycosides ; Flu., Fluoroquinolones ; Mac, Macrolides et Pol, Polymyxines), ont été présentés en haut de la figure (soulignés). Les mécanismes intrinsèques, tels que les barrières structurales [par exemple l'EPS (substances polymères extracellulaires)], la réduction de la production d'OprD et la production basale de β-lactamase AmpC et de pompes d'efflux MexAB/XY confèrent une résistance basale à certaines familles d'antibiotiques. Lors de résistance acquise, des mutations au sein du gène *oprD* ou des répresseurs transcriptionnels provoquant la régulation positive de gènes de résistance, de gènes cibles ou de gènes codant la LPS confèrent une résistance à un plus large spectre d'antibiotiques. Lors de résistance à médiation plasmidique, une variété de gènes de résistance peut être transférée entre bactéries. La résistance aux polymyxines, due à des mutations génomiques ou des plasmides, est liée à la modification du lipopolysaccharide (LPS), empêchant la liaison des antibiotiques. La résistance adaptative se produit en présence d'antibiotiques, principalement par l'intermédiaire d'une mutation au sein des gènes régulateurs. Il s'agit d'une résistance transitoire et réversible, qui disparaîtra lorsque les antibiotiques seront éliminés. Les étoiles représentent les antibiotiques et les lignes courbes représentent les niveaux de transcription de chaque gène. CM : membrane cytoplasmique ; OM : membrane externe. D'après (Moradali, Ghods, et Rehm 2017)

I.1.4.1 Résistances naturelles

Différents mécanismes confèrent à *P. aeruginosa* une résistance naturelle aux antibiotiques (Couvarlin 2011; Mérens et al. 2012; CNR), tels que :

- La faible perméabilité de sa membrane externe, qui empêche la pénétration des antibiotiques hydrophobes au sein de la bactérie ;
- La production d'une céphalosporinase inductible AmpC, qui hydrolyse rapidement certaines β -lactamines ;
- La production de pompes d'efflux (telles que MexAB-OprM), qui facilitent l'export de certains antibiotiques hors de la bactérie (β -lactamines, aminosides, fluoroquinolones (FQ), tétracyclines, etc.) et réduisent donc leur efficacité. Il existe différentes pompes d'efflux chez *P. aeruginosa*, différenciables par leur spectre d'activité (Tableau I).

Tableau I : Principaux antibiotiques ciblés par la surproduction de pompes d'efflux chez *P. aeruginosa*
D'après (Mérens et al. 2012)

Système d'efflux	Antibiotiques touchés (sensibilité diminuée).
MexAB-OprM	β -lactamines, fluoroquinolones, triméthoprim, chloramphénicol, tétracycline (méropénème)
MexCD-OprJ	Céfépime, ceftiofène, fluoroquinolones, triméthoprim, chloramphénicol, tétracycline, érythromycine
MexEF-OprN	Fluoroquinolones, triméthoprim, chloramphénicol, tétracycline
MexXY-OprM	Aminosides, céfépime, fluoroquinolones, tétracycline, érythromycine

P. aeruginosa est naturellement résistant à plusieurs β -lactamines hydrophobes (par imperméabilité et production de la céphalosporinase AmpC), telles que les aminopénicillines (comme l'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique), les céphalosporines de première et seconde génération, ainsi que certaines de troisième génération (cefotaxime, ceftriaxone) ou encore certains carbapénèmes (ertapénème) (Couvarlin 2011; Mérens et al. 2012). Les souches de *P. aeruginosa* sont également naturellement résistantes à certains aminosides (kanamycine, néomycine) en raison de la production d'une enzyme modificatrice APH(3')-IIb, ainsi qu'aux quinolones de première génération, grâce à ses systèmes d'efflux (Mérens et al. 2012).

I.1.4.2 Résistances acquises

A ces mécanismes de résistance naturelle peuvent s'ajouter un ou plusieurs mécanismes de résistance acquise. Ces mécanismes peuvent être de nature enzymatique ou non (Couvarlin 2011; Mérens et al. 2012).

I.1.4.2.1 Mécanismes de résistance aux β -lactamines

Mécanismes enzymatiques :

Plusieurs β -lactamases ont été décrites chez les bactéries à Gram négatif, et notamment chez *P. aeruginosa*. Ces enzymes sont généralement regroupées en 4 classes (A, B, C et D) selon la classification d'Ambler (Tableau II).

Tableau II : Classification d'Ambler des β -lactamases chez *P. aeruginosa*
BLSE : β -lactamase à spectre étendu, ES-OXA : Extended spectrum oxacillinase ; ESAC : Extended spectrum AmpC ; PDC : Pseudomonas Derived AmpC
Adapté de (CNR.; Berrazeg et al. 2015)

Enzymes		Quelques exemples	Classification d'Ambler
Pénicillinase	Spectre restreint	TEM-, SHV-, PSE-...	A
	BLSE	TEM-, SHV-2a, PER-, VEB-, GES-...	
Oxacillinase	Spectre restreint	OXA-1,-2, -10...	D
	BLSE (ES-OXA)	Dérivés d'OXA-1 : OXA-31... Dérivés d'OXA-2 : OXA-15,-34... Dérivés d'OXA-10 : OXA-11,-14...	
Carbapénémase		IMP-, VIM-, NDM-, DIM-...	B
		KPC-2, GES-4, -5...	A
		OXA-198...	D
Céphalosporinase	ESAC	PDC-44	C

La résistance peut être liée à la **surproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC**. Des mutations dans le système de régulation de l'expression d'AmpC (*ampD*) entraînent une diminution de l'activité de son répresseur (*AmpR*) (Livermore 2002). Cette levée de répression par AmpR permet une production à haut niveau d'AmpC, rendant la souche bactérienne résistante à toutes les β -lactamines à l'exception des carbapénèmes (Couvarlin 2011; Jeannot et Plésiat 2016). La surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC représentait le mécanisme de résistance aux β -lactamines de 14.6% des souches de *P. aeruginosa* envoyés au CNR de Besançon en 2017 (CNR).

La résistance peut être due à l'acquisition d'une **pénicillinase**, dont le déterminant génétique est porté par un plasmide ou un élément transposable de localisation chromosomique.

La pénicillinase touche les pénicillines mais la souche bactérienne peut rester sensible aux associations comportant un inhibiteur de β -lactamases (tel que l'acide clavulanique ou le tazobactam) ainsi qu'aux céphalosporines de 3^{ème} génération (telles que la ceftazidime) et aux carbapénèmes (Couvarlin 2011; Mérens et al. 2012).

Les souches peuvent également produire des **β -Lactamases à Spectre Étendu (BLSE)** de classe A (inhibée par l'acide clavulanique) ou de classe D (également appelée oxacillinase à spectre étendu [ES-OXA], dont l'activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique). Le support de résistance est généralement plasmidique. Les souches productrices de BLSE sont résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} (telles que la ceftazidime) et de 4^{ème} génération (céfépime), mais restent sensibles aux carbapénèmes si ce mécanisme est isolé (Jeannot et Plésiat 2016). Les BLSE les plus courantes en France sont les BLSE GES-1, GES-7, GES-9, SHV-2a, PER-1 et VEB-1a (BLSE de classe A) ainsi que les BLSE ES-OXA-35, ES-OXA-19 (BLSE de classe D) (CNR).

Enfin, des **carbapénémases** de type métallo- β -lactamases peuvent hydrolyser les carbapénèmes, ainsi que d'autres β -lactamines. (Couvarlin 2011; Mérens et al. 2012). Il existe une grande diversité d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes (VIM, IMP, KPC, etc.), largement réparties dans le monde. La plus fréquente recensée en France en 2017 était VIM-2 (représentant 62.5% des souches de *P. aeruginosa* productrices de carbapénémases envoyées au CNR en 2017) (Figure 8) (CNR).

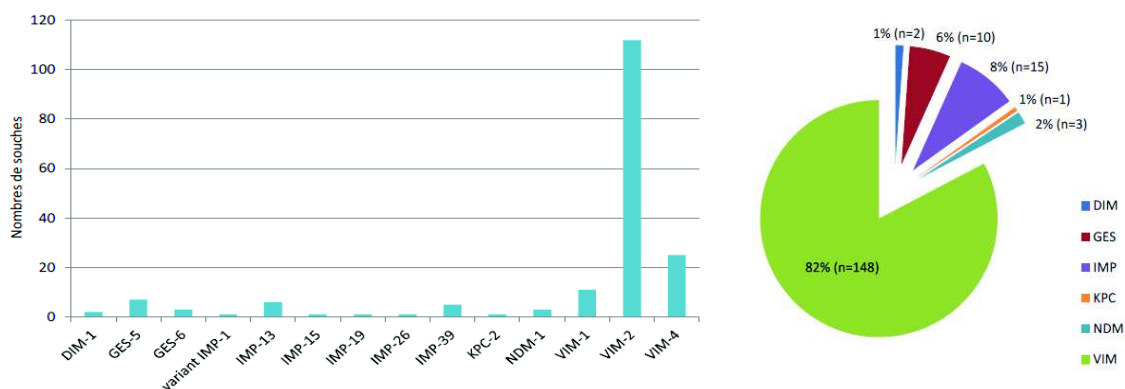


Figure 8: Distribution des carbapénémases identifiées chez les souches de *P. aeruginosa* analysées par le CNR en 2017 D'après (CNR)

Mécanismes non enzymatiques :

Est retrouvé comme principal mécanisme non enzymatique la **surproduction de systèmes d'efflux** (Tableau I, p.39), notamment **MexAB-OprM**, qui se caractérise par une résistance bactérienne à la ticarcilline (associée ou non à l'acide clavulanique) et à l'aztréonam (Couvarlin 2011 ; Mérens et al. 2012).

L'**altération de la porine OprD** limite la pénétration des carbapénèmes à travers la membrane externe. Ce mécanisme de résistance peut être associé à une hydrolyse partielle par la céphalosporinase naturelle. Il touche principalement l'imipénème et dans une moindre mesure le méropénème (qui est plus stable à l'hydrolyse) (Couvarlin 2011; Jeannot et Plésiat 2016). En France, 9,1% des souches envoyées au CNR avaient une altération isolée de la porine OprD (CNR).

I.1.4.2.2 Mécanismes de résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides peut être de bas niveau, majoritairement par **surproduction de la pompe d'efflux MexXY-OprM** (Tableau I, p.39), conférant aux souches bactériennes une résistance à l'ensemble des aminosides ainsi qu'à certaines FQ ou β -lactamines.

Les résistances de haut niveau aux aminosides sont quant à elles plutôt liées à la production d'**enzymes** modificatrices plasmidiques. On retrouve notamment :

- L'enzyme ANT(2')-I, qui confère à la souche une résistance à la gentamicine et à la tobramycine ;
- L'enzyme AAC(3)-I, responsable de résistance isolée vis-à-vis de la gentamicine ;
- L'enzyme AAC(6')-Ib, conférant une résistance à l'amikacine et la tobramycine (Mérens et al. 2012).

I.1.4.2.3 Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones

La résistance des souches aux FQ peut être liée à la surproduction de divers systèmes d'efflux (tels que MexAB-OprM), à un trouble de perméabilité de la cellule bactérienne (en cas de synthèse insuffisante de la porine OprF) ou encore à des modifications d'affinité des topoisomérases, cibles des FQ (Mérens et al. 2012).

En effet, les fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV, deux enzymes impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN bactérien. Des mutations au sein de la *Quinolone Resistance Determinig Region* (QRDR) où se fixent les antibiotiques, peuvent rendre la souche résistante. Les mutations les plus fréquentes concernent le gène *gyrA* codant l'ADN gyrase. Des mutations du gène *parC* codant la topoisomérase IV peuvent survenir secondairement chez des mutants GyrA, amplifiant le niveau de résistance de la souche aux FQ (Mérens et al. 2011; Mouneimné et al. 1999; Salma et al. 2013). Bien que des mutations aient été décrites pour les gènes *gyrB* et *parE* (J. K. Lee et al. 2005; Lister, Wolter, et Hanson 2009), la fréquence de ces mutations est faible, et celle-ci n'ont qu'un rôle mineur dans la résistance aux FQ.

I.1.4.3 Epidémiologie de la résistance

P. aeruginosa fait partie des pathogènes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterbacter* sp.), responsables d'infections nosocomiales et qui échappent au traitement du fait de leur multirésistance aux antibiotiques (Rice 2008; Boucher et al. 2009). De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a inclus cette espèce bactérienne dans le groupe critique de la liste des « agents pathogènes prioritaires », multirésistants aux antibiotiques, considérés parmi les plus menaçants pour la santé humaine et particulièrement dans les structures de soins (World Health Organization 2018).

Les phénotypes de résistance couramment observés en fonction des mécanismes de résistance sont décrits dans le tableau III (Mérens et al. 2012; CNR).

Tableau III : Principaux phénotypes et mécanismes de résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa*
TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline ; TZP : pipéracilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime ; FEP : céfépime ; ATM : aztréonam ; IMP : imipénème ; MER : méropénème ; DOR : doripénème ; CIP : ciprofloxacine ; LVX : lévofloxacine ; TM : tobramycine ; AN : amikacine ; FOS : fosfomycine ; COL : colistine ; S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant selon les concentrations critiques retenues par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) et l'European committee for antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) en 2012. Les cases non renseignées correspondent à la catégorie S.
Adapté de (Mérens et al. 2012)

Mécanismes	Profils de résistance des principaux antibiotiques antipseudomonas en fonction des mécanismes de résistance														
	TIC	PIP	TZP	CAZ	FEP	ATM	IMP	MER DOR	CIP	LVX	TM	AN	FOS	COL	
Mutations															
Efflux MexAB-OprM surexprimé	R					R			S/I	I/R					
Efflux MexXY-OprM surexprimé					S/R				S/I	I/R		S/I			
Porine OprD déficiente (OprD)							S/I	S/I							
Surproduction de céphalosporinase AmpC	R	R	R	S/R	S/R	I/R									
OprD + Surproduction d'AmpC	R	R	R	S/R	S/R	I/R	I/R	I/R							
Cibles GyrA, ParC mutées									I/R	I/R					
Modification du lipopolysaccharide															R
Inactivation du transporteur des glycerol-3-phosphate													R		
Acquisition de gènes β-lactamases															
Pénicillinase (PSE-1, OXA, TEM.)	R	S/R	S/R		S/R										
β -lactamases à spectre étendu (PER, VEB, OXA, SHV, TEM...)	R	S/R	S/R	R	R	R									
Métallo- β -lactamases (IMP, VIM.)	R	S/R	R	R	R	S/I	I/R	I/R							
Enzymes hydrolysant les aminosides											S/R	S/R			
Méthylase ARN 16S											R	R			

En 2017 en France, les mécanismes de résistance aux β -lactamines étaient majoritairement intrinsèques (62.1%), par rapport aux mécanismes transférables (37.8% de souches productrices de carbapénémase et/ou de BLSE) (Tableau IV) (CNR).

Tableau IV : Mécanismes de résistance aux β -lactamines identifiés chez 969 souches de *P. aeruginosa* adressées au CNR en 2017
D'après (CNR)

Mécanismes intrinsèques		
Surproduction isolée de la céphalosporinase AmpC	141	14,6 %
Altération de la porine OprD	88	9,1 %
Surproduction AmpC / Altération OprD	305	31,5 %
Autres	68	7,0 %
Mécanismes transférables		
BLSE de classe A	77	8,0 %
BLSE de classe D	39	4,0 %
Pénicillinases	72	7,4 %
Carbapénémases de classe A	11	1,1 %
Carbapénémases de classe B	155	16,0 %
Carbapénémases de classe B + BLSE	13	1,3 %

En France en 2016, le taux de résistance d'isolats cliniques de *P. aeruginosa* du « réseau Microbiologistes du Nord Pas de Calais » hospitalier (5237 isolats, 36.8% respiratoires, 32.7% urinaires, 5.5% d'hémocultures et 25% d'autres sites anatomiques) variait de 11.5% (pour l'amikacine) à 46.9% (pour la ticarcilline). Ces taux sont supérieurs aux taux de résistance observés pour le réseau hospitalier national « REUSSIR » (sur 6722 isolats en 2017) pour lequel la résistance des isolats variait de 7% (pour la tobramycine) à 25% (pour la ticarcilline). Le taux de souches multirésistantes (sensibilité intermédiaire ou résistance à la ticarcilline, la ceftazidime et l'imipénème) a diminué de 9.8% en 2008 à 6.6% en 2016 (ONERBA 2018).

En Europe en 2017, 30.8% des isolats invasifs étudiés étaient résistants à au moins une famille d'antibiotiques. Le pourcentage de souches de *P. aeruginosa* ayant une résistance combinée (résistance à au moins 3 groupes d'antibiotiques parmi pipéracilline±tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes) était de 13.3%, variant selon les pays de 0% (Islande) à 59.1% (Roumanie) (Figure 9). Le taux d'isolats résistant aux 5 groupes d'antibiotiques précédemment listés était de 3.9% en 2017. Le taux d'isolats ayant une résistance combinée en Europe a diminué de 15.4% en 2014 à 13.3% en 2017, baisse significative en France (13.2% en 2014 à 10.6% en 2017) (ecdc 2018).

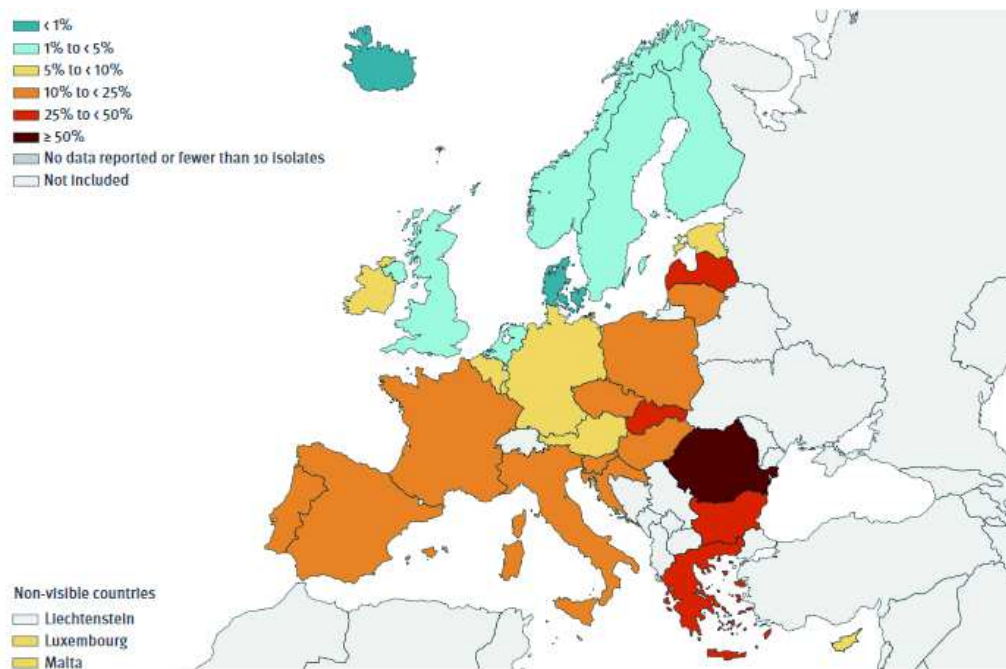


Figure 9 : Pourcentage d'isolats invasifs de *P. aeruginosa* ayant une résistance combinée aux antibiotiques, selon le pays de l'Union Européennes, en 2017
D'après (ecdc 2018)

En 2017, les BLSE de classe A (notamment PER-1, VEB-1a) représentaient 68% des BLSE caractérisées par le CNR. Il a été constaté, contrairement aux années précédentes, une

forte incidence des BLSE de classe D (ES-OXA, et notamment le variant OXA-35) (Figure 10) (CNR).

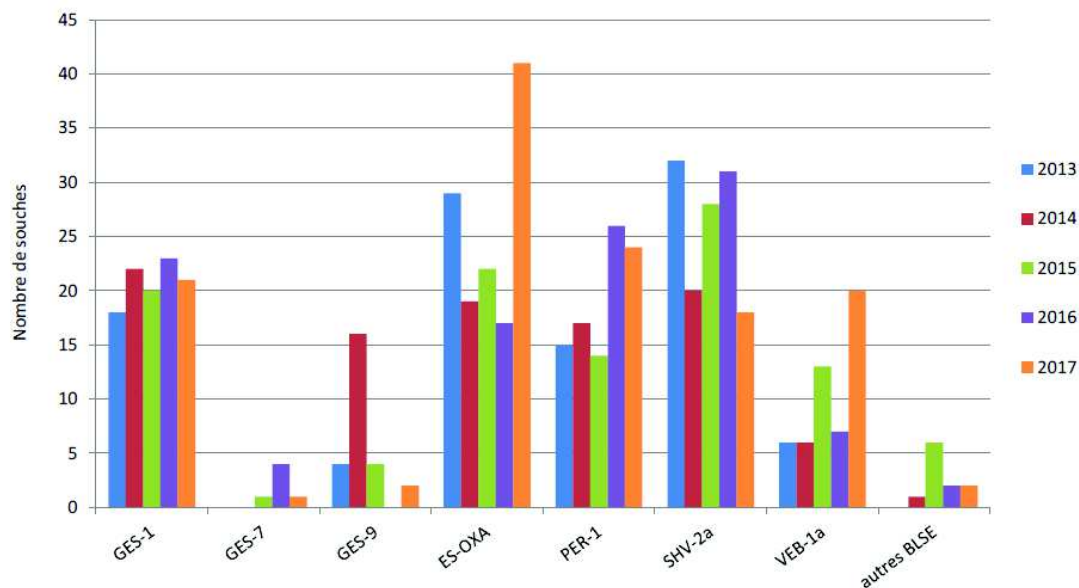


Figure 10 : BLSE identifiées chez *P. aeruginosa* par le CNR entre 2013 et 2017
D'après (CNR)

Au vu de la capacité de certaines bactéries, notamment *P. aeruginosa*, à acquérir des multiples résistances aux antibiotiques, principalement lors d'IAS, un groupe international d'experts s'est réuni à l'initiative de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) et des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dans le but de créer une terminologie internationale standardisée pour décrire des profils de résistances acquises aux antibiotiques (Magiorakos et al. 2012). Ces profils, largement repris par la suite dans la littérature (CNR ; Mulet et al. 2013), ont été définis selon la résistance d'une souche à une ou plusieurs familles d'antibiotiques (Tableau V) :

- MDR (*MultiDrug Resistant*) : résistance de 3 à 5 familles d'antibiotiques ;
- XDR (*Extensively Drug Resistant*) : résistance à au moins 6 familles d'antibiotiques.

Tableau V : Catégorisation des souches de *P. aeruginosa* en fonction de leur résistance aux différentes familles d'antibiotiques
 MDR : MultiDrug Resistant ; XDR : Extensively Drug Resistant ; I : Intermédiaire ; R : isolat Résistant à l'antibiotique testé.
 Adapté de (CNR)

Familles d'antibiotiques	Antibiotiques	Profils de résistance
I Pénicillines	Ticarcilline-clavulanate Pipéracilline-tazobactam	
II 3 ^{ème} génération céphalosporines	Ceftazidime Céfépime	
III Monobactams	Aztréonam	
IV Carbapénèmes	Imipénème Méropénème Doripénème	
V Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine	MDR: 1 or R ≥ 3 groupes
VI Aminoglycosides	Amikacine Gentamicine Nétilmicine Tobramycine	XDR: 1 or R ≥ 6 groupes

Les isolats de phénotype sauvage (WT) ou résistants à 1 ou 2 familles d'antibiotiques sont catégorisés Non-MDR (Gomila et al. 2013).

Les mesures d'hygiène et de surveillance, associées au bon usage des antibiotiques, ont permis d'observer une tendance vers une plus grande sensibilité des souches de *P. aeruginosa* aux antibiotiques, en France et en Europe (ONERBA 2018; ecdc 2018). La proportion d'infections nosocomiales causées par *P. aeruginosa* en 2017 en France a elle aussi diminué par rapport à l'année 2012 (6.3% versus 8.4%) (CPias 2018).

I.1.5 Diversité génétique de l'espèce *P. aeruginosa*

Plusieurs techniques, phénotypiques (étude de la sensibilité aux antibiotiques, tests de motilité bactérienne, etc.) ou génotypiques (typage par *MultiLocus Sequence Typing* [MLST] et séquençage nouvelle génération [NGS]), ont été développées afin d'étudier la diversité de l'espèce. La diversité génotypique peut être étudiée parallèlement à la diversité phénotypique, afin de déterminer les mécanismes génétiques à l'origine de ces modifications (phénomène de mutations ou de recombinaisons), mais également à l'origine de la transition entre colonisation, infection aiguë et infection chronique.

I.1.5.1 Typage moléculaire par *MultiLocus Sequence Typing*

Le typage par MLST permet d'étudier la diversité génétique et l'évolution génomique des bactéries à long terme. Son principe repose sur le séquençage de fragments internes de 7 gènes domestiques. L'analyse des polymorphismes retrouvés au sein de chacun des 7 *loci* génère un profil allélique à 7 chiffres définissant un *Sequence Type* (ST).

Le schéma a été décrit par Curran et al. (Curran et al. 2004) et déposé sur le site PubMLST de l'Université d'Oxford (<http://www.pubmlst.org>). Cette base de données en ligne est mise à jour à la découverte d'un nouvel allèle ou ST et comptabilise à ce jour 3274 STs, illustrant la très grande diversité de l'espèce.

Cette technique a été utilisée pour déterminer des réservoirs environnementaux, tout particulièrement aquatiques (Varin et al. 2017; Kidd et al. 2012; Kaszab et al. 2015; Abdouchakour et al. 2015), ou animaux de *P. aeruginosa* (Kidd et al. 2012) ; potentielles sources de contamination chez l'Homme.

Le typage par MLST a permis d'identifier des clones épidémiques dits « à haut risque », fréquemment multirésistants aux antibiotiques et responsables d'infections nosocomiales (notamment respiratoires), de diffusion mondiale. Parmi eux, les clones les plus fréquemment retrouvés appartiennent au ST111, ST175 et ST235 (Del Barrio-Tofiño et al. 2017; García-Castillo et al. 2011; Mulet et al. 2013; Treepong et al. 2017). Ces clones épidémiques multirésistants à haut risque sont également présents en France. En effet, 32.63% des souches de *P. aeruginosa* envoyées au CNR de Besançon en 2017 appartenaient au ST235, 13.4% au ST111 et 12.3% au ST175. Ces clones ont une aptitude particulière à collecter des gènes de virulence et à s'adapter à l'environnement hospitalier, et notamment au niveau des points d'eau (CNR).

I.1.5.1.1 Diversité des souches isolées de l'arbre respiratoire

De nombreuses données de la littérature tendent à décrire la diversité de *P. aeruginosa* au sein de l'arbre respiratoire, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose (CF) (Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016; Williams et al. 2015).

P. aeruginosa étant un germe ubiquitaire de l'environnement, cette bactérie est généralement acquise initialement depuis l'environnement du patient (Parkins, Somayaji, et Waters 2018), bien que des études suggèrent une possible transmission inter-patients (O'Carroll et al. 2004; Scott et Pitt 2004; Speert et al. 2002).

Le sexe féminin, la mutation $\Delta F508$ homozygote et la présence de *Staphylococcus aureus* au sein de l'arbre respiratoire sont des facteurs de risque importants d'acquisition de *P. aeruginosa* chez les enfants atteints de mucoviscidose (Maselli et al. 2003). Les patients de sexe féminin acquièrent généralement plus précocement des souches de *P. aeruginosa* de phénotype mucoïde, dont la transition du phénotype non mucoïde au phénotype mucoïde est favorisée par les œstrogènes (Chotirmall et al. 2012). Parallèlement aux facteurs de risque cliniques, les traitements antibiotiques pourraient favoriser l'acquisition de *P. aeruginosa* au niveau pulmonaire. En effet, une diversité bactérienne au sein de l'arbre respiratoire serait associée à une meilleure fonction pulmonaire comparativement à la prédominance d'une espèce donnée. Ainsi, une antibiothérapie prophylactique, souvent à large spectre, pourrait réduire cette diversité bactérienne et ainsi être associée à une augmentation de la prévalence de *P. aeruginosa* et à une altération des fonctions pulmonaires (Elborn 2016).

Initialement chez l'enfant, l'infection peut être intermittente, majoritairement causée par une souche unique de phénotype non mucoïde, sensible à la plupart des antibiotiques disponibles (Parkins, Somayaji, et Waters 2018; Tai et al. 2015). L'évolution est marquée par une infection chronique, où la population bactérienne acquiert un phénotype mucoïde. Dès lors, l'éradication de *P. aeruginosa* est souvent impossible (Lipuma 2010; Tai et al. 2015). Bien que les infections chroniques soient souvent causées par une souche unique s'étant adaptée (Parkins, Somayaji, et Waters 2018; Tai et al. 2015), une surinfection par des souches d'autres lignées est également possible (Lipuma 2010). De plus, chez les patients infectés de façon chronique par une souche unique, une diversité génétique significative au sein de cette souche a été démontrée (par mutations, insertions ou délétions), conduisant au développement de différentes lignées (Parkins, Somayaji, et Waters 2018).

La diversité de *P. aeruginosa* est rendue possible par la large proportion de gènes régulateurs au sein de son génome (Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016) lui conférant l'adaptabilité nécessaire pour survivre durablement dans cet environnement hostile (Chung et al. 2012). Ces mutations peuvent être responsables d'une diversité phénotypique associée (Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016; Williams et al. 2015), via :

- La perte ou l'altération de la production de facteurs de virulence associés au mode de vie planctonique (tel que le SST3), favorisant la transition vers un mode de vie sessile avec formation de biofilm (Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016) ;
- L'accumulation de mutations auxotrophiques et l'émergence de souches hypermutatrices (par mutation du gène *mut* impliqué dans les systèmes de réparation de l'ADN). Ce caractère hypermutateur est souvent associé à une augmentation du taux de résistance aux antibiotiques, principalement aux fluoroquinolones (Cabot, Zamorano, et al. 2016; Chung et al. 2012; Mena et al. 2008) ;
- L'émergence de colonies mucoïdes (par surproduction d'alginate) ou encore de « *small colony variants* » (Martins et al. 2014) ;

Cette diversité importante, notamment en terme d'antibiorésistance, pourrait participer à certains échecs thérapeutiques, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques *in vitro* reposant souvent sur une ou deux colonies seulement (Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016).

Chez les patients atteints de CF, des clones épidémiques à haut risque, particulièrement adaptés à l'arbre respiratoire ont émergé. C'est le cas notamment de la souche « *Liverpool Epidemic Strain* » (LES, ST146) (Cheng et al. 1996; Williams et al. 2015) ou encore du clone C (ST17) (Römling et al. 2005; Oliver et al. 2015), qui ont par la suite eu une diffusion mondiale.

I.1.5.1.2 Diversité des souches isolées de l'arbre urinaire

Alors que de nombreuses études portent à ce jour sur la diversité des souches de *P. aeruginosa* au sein de l'arbre respiratoire (Williams et al. 2015; Winstanley, O'Brien, et Brockhurst 2016), très peu d'études ont porté sur la diversité génétique des souches de *P. aeruginosa* isolées des urines. Celles-ci n'ont exploré que la présence des gènes codant les principaux facteurs de virulence par des méthodes de PCR (Sabharwal et al. 2014; Tielen et al. 2011) ou corrélent le typage par MLST avec les profils de résistance de *P. aeruginosa*,

notamment pour les clones épidémiques à haut risque (Aguilar-Rodea et al. 2017), indépendamment du site de prélèvement.

C'est le cas de l'étude réalisée par Gomila et al. (Gomila et al. 2013), qui étudie la structure de population d'isolats de *P. aeruginosa* prélevés au sein d'un centre hospitalier espagnol. Sur les 56 isolats de l'étude, prélevés chez 42 patients, 19 étaient d'origine urinaire. Ces 19 isolats, de différents profils de sensibilité aux antibiotiques, étaient assignés à 14 ST par MLST. Cette étude a mis en évidence que certains ST étaient principalement retrouvés chez des souches de phénotype sauvage alors que d'autres étaient identifiés chez des souches multirésistantes aux antibiotiques, acquises en milieu hospitalier. De plus, l'étude a montré une coexistence entre les isolats non résistants et ceux résistants au sein d'un même ST. Les isolats MDR et XDR présentaient des STs prévalents au niveau international (ST175, ST235 et ST253), alors que les souches sensibles correspondaient principalement à des STs uniques.

L'équipe menée par Pobiega (Pobiega et al. 2015) a typé par MLST 8 isolats urinaires de *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes, de phénotype XDR, chez des patients polonais hospitalisés ou non et ayant eu un ECBU mono- ou polymicrobien. Quatre isolats étaient de ST235, deux isolats de ST260, et deux isolats respectivement de ST654 et de ST234.

Ainsi, l'épidémiologie des souches urinaires de *P. aeruginosa* est encore mal connue.

I.1.5.2 Données épidémiologiques générées par séquençage nouvelle génération

La haute résolution du NGS en fait un outil puissant dans l'analyse des isolats bactériens, mettant en évidence aussi bien des similarités entre les isolats que des évolutions au cours du temps par adaptation génétique. L'analyse du génome complet (*Whole Genome Sequencing* ou WGS) est une méthode de typage moléculaire ultime pour les bactéries. Plusieurs études récentes ont montré que l'analyse des *Single Nucleotide polymorphisms* (SNP) dans les génomes bactériens permet de déterminer la relation entre les isolats épidémiologiquement proches et de suivre l'évolution bactérienne sur des périodes allant de plusieurs mois à plusieurs années (Snyder et al. 2013).

Des études ont porté sur l'analyse génomique de *P. aeruginosa*, indépendamment du site infectieux, tout particulièrement afin d'étudier les clones résistants aux antibiotiques (Cabot, López-Causapé, et al. 2016; Del Barrio-Tofiño et al. 2017; Dotson et al. 2016; Fraile-Ribot et al. 2017; Li et al. 2016; Valot et al. 2014) ou encore la sensibilité des isolats aux nouveaux antibiotiques disponibles (tel que le ceftozolane-tazobactam) (Fraile-Ribot et al. 2018; Haidar et al. 2017).

Cependant, certaines études portaient préférentiellement sur l'adaptation de *P. aeruginosa* à un site infectieux donné (infections respiratoires, urinaires, etc.).

I.1.5.2.1 Études génomiques des isolats respiratoires de *P. aeruginosa*

De nombreuses études portent sur la diversité génomique des isolats respiratoires de *P. aeruginosa*, tout particulièrement chez les patients atteints de CF.

Certaines études se sont intéressées à la dissémination de clones spécifiques (Botelho, Grosso, et Peixe 2018; López-Causapé et al. 2017; Sherrard et al. 2017; Wee et al. 2018). La dissémination rapide de ces clones était associée à l'acquisition d'intégrons ou d'îlots génomiques (Botelho, Grosso, et Peixe 2018), à l'émergence d'isolats hypermutateurs (Cabot, Zamorano, et al. 2016; López-Causapé et al. 2017) ou à l'acquisition de mutations non-silencieuses au sein de gènes impliqués dans la virulence (Wee et al. 2018) ou la résistance aux antibiotiques (Sherrard et al. 2017). Ces évolutions génomiques ont favorisé l'adaptation de

P. aeruginosa chez les patients atteints de CF. Cependant, le phénotype de résistance n'a pas pu être entièrement expliqué par ces mutations au sein de gènes de résistance (Bianconi et al. 2018; Sherrard et al. 2017), soulignant la complexité des infections pulmonaires chroniques, causées par des souches résistantes aux antibiotiques, où une multitude de sous-populations génétiques peuvent coexister pendant ou à la suite d'une antibiothérapie.

D'autres études se sont intéressées quant à elles à l'adaptation et l'évolution de *P. aeruginosa* au cours d'infections chroniques, sur des prélèvements respiratoires collectés au cours du temps (Caballero et al. 2015; Williams et al. 2015; Bianconi et al. 2018; Marvig et al. 2015), et ont ainsi mis en évidence une coexistence de multiples lignées chez un patient. En effet, une souche ancestrale pouvait diverger rapidement après l'infection en sous-lignées stables dans le temps, chacune ayant son identité fonctionnelle et génomique (Markussen et al. 2014).

Caballero et al. (Caballero et al. 2015) ont étudié l'évolution génomique à court terme de 233 isolats de *P. aeruginosa*, collectés de 12 prélèvements respiratoires durant 1 an chez une patiente atteinte de CF, présentant une infection chronique (depuis 12 ans) à *P. aeruginosa*. Le WGS et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques ont permis d'identifier deux lignées clonales chez cette patiente. La majorité des mutations se trouvaient sur des gènes associés à la virulence ou la résistance, mettant en évidence une importante patho-adaptation parallèle et ainsi une grande variabilité intra-espèce chez un patient au cours du temps.

Bianconi et al. (Bianconi et al. 2018) ont étudié par WGS la persistance et l'évolution génomique sur 8 ans de 40 isolats de *P. aeruginosa* chez un patient atteint de CF. L'analyse génomique révélait une population clonale de ST390, ainsi que 3 variants génétiquement proches, suggérant une divergence génétique depuis un ancêtre commun. Alors que la majorité des isolats prélevés au début de l'étude étaient sensibles à la majorité des antibiotiques testés, une augmentation de la résistance a été identifiée parmi les isolats « persistants ». Cette évolution des profils de résistance était corrélée à des variations génomiques pathoadaptatives.

Ces études mettent en évidence des mutations au sein de gènes codant des facteurs de virulence ou de résistance aux antibiotiques. Cependant, l'acquisition du phénotype mucoïde ou encore la production de facteurs de virulence ne présenteraient dans certains cas qu'un rôle mineur dans le développement et la persistance de *P. aeruginosa* lors d'infections chroniques chez des patients atteints de CF, qui seraient préférentiellement liés à des phénomènes de compétition bactérienne (Jelsbak et al. 2007). De façon similaire, Rau et son équipe (Rau et al.

2012) ont mis en évidence, lors d'une étude rétrospective réalisée sur 45 isolats provenant de 16 patients sur une période de 35 ans, que l'adaptation génomique à l'hôte au cours de la phase précoce de l'infection était préférentiellement associée à une réduction du répertoire génomique plutôt qu'à l'acquisition de nouvelles fonctions.

I.1.5.2.2 Etudes génomiques des isolats urinaires de *P. aeruginosa*

Peu d'études explorent à ce jour la diversité génomique des isolats urinaires de *P. aeruginosa* et sont liées à la publication de « *Draft genomes* ».

Ces études ont mis en évidence la présence de gènes codant un système de sécrétion de type IV impliqué dans les transferts de gènes (Wibberg et al. 2014, 2015). Des transferts horizontaux de gènes avec d'autres espèces (telles que *Vibrio cholerae* ou *Bordetella pertussis*) ainsi que l'acquisition de transposons ou de phages (Vorhölter et al. 2015; Wibberg et al. 2014) ont ainsi été identifiés. Enfin, des nombreux gènes identifiés ont été impliqués dans le métabolisme (supposé nécessaire à l'adaptation bactérienne au sein du tractus urinaire), la virulence, la résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds, la protection contre le stress osmotique et l'acquisition du fer (pour répondre au principal challenge présent au sein du tractus urinaire) (Tielen et al. 2014; Vorhölter et al. 2015; Wibberg et al. 2014, 2015).

Ces premières données suggèrent l'importance de ces gènes dans l'adaptation génomique de *P. aeruginosa* aux conditions particulières du tractus urinaire.

I.2 Colonisations et infections du tractus urinaire à *P. aeruginosa*

I.2.1 Arbre urinaire

L'arbre urinaire est constitué de deux reins (R) qui, tels un filtre, participent à l'épuration du sang et à l'élimination des déchets de l'organisme (AFU 2011a). Un rein peut suffire à l'épuration sanguine.

Les reins contiennent des cavités (appelées calices) permettant de recueillir l'urine. Ces calices se réunissent pour former le bassinets (B). Des bassinets, l'urine est acheminée vers la vessie (V) via les uretères (U). L'urine est enfin éliminée, lors de la miction, par un canal unique appelé urètre (u) (Figure 11) (AFU). Chez l'homme, l'urètre traverse la prostate (P) (AFU 2011b).

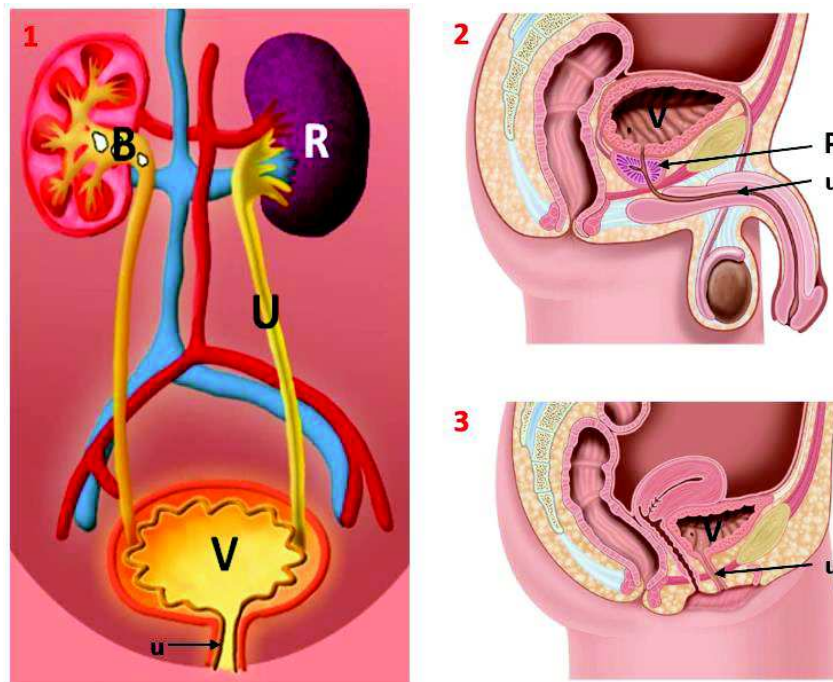


Figure 11 : Arbre urinaire

[1] Arbre urinaire avec (R) les reins, (B) les bassinsets, (U) les uretères, (V) la vessie, (u) l'urètre ;

[2] Arbre urinaire masculin, où l'urètre traverse la prostate (P) ; [3] Arbre urinaire féminin

Adapté de (AFU; Tixier and Carré 2014)

I.2.2 Principales pathologies non infectieuses touchant l'arbre urinaire

Des troubles peuvent survenir à chaque niveau de cet arbre urinaire, d'origine organique ou infectieuse. Parmi les pathologies de l'arbre urinaire (PAU) d'origine organique sont décrits ci-après succinctement celles les plus fréquemment retrouvées au sein de la population que nous avons étudiée.

La **lithiase urinaire** est une pathologie fréquente diagnostiquée chez 5 à 10% de la population, et majoritairement chez les hommes (*sex ratio* de 3) (AFU). Les calculs se développent au sein des reins (cavités pyélocalicielles) par cristallisation de l'urine. Ils peuvent par la suite migrer vers la vessie pour être éliminés lors de la miction. Selon leur taille, ils obstruent parfois le passage de l'urine. La pression des urines augmente alors dans le rein et génère des douleurs : la colique néphrétique. Plusieurs types de calculs existent, composés de cristaux et d'une matrice protéique, dont les plus fréquents sont les calculs d'oxalate de calcium (80%). Certains germes tels que *Pseudomonas sp.* possèdent une enzyme, l'uréase, qui catalyse l'hydrolyse de l'urée en dioxyde de carbone et ammoniac. Cette hydrolyse est à l'origine d'une élévation du pH favorisant la précipitation des sels minéraux sous la forme de calculs rénaux (AFU; Bradbury, W Reid, et C Champion 2014; Flores-Mireles et al. 2015).

L'**hyperplasie bénigne de la prostate** (HBP) ou adénome prostatique est une pathologie masculine fréquente, responsable d'un obstacle chronique à la vidange vésicale par compression de l'urètre (Figure 12). Son incidence augmente avec l'âge (AFU 2011b). La fréquence de cette pathologie est sous-estimée mais une étude montre que près de 60% des hommes de plus de 50 ans en seraient atteints (AFU).

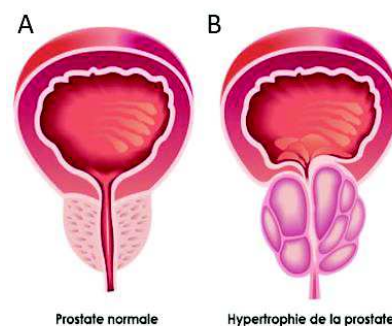


Figure 12 : Hypertrophie bénigne de la prostate
(A) prostate saine ; (B) HBP
D'après (AFU 2011b)

L'arbre urinaire peut être endommagé par différentes pathologies telles que les **tumeurs bénignes ou malignes**. Leur prise en charge est souvent chirurgicale, associée ou non à des traitements pharmacologiques (ablation tumorale suivie d'installation de mitomycine C, néphrectomie associée à une chimiothérapie adjuvante) (AFU 2011a, 2011d).

Des **néphropathies** (telles que la néphropathie diabétique) peuvent être responsables d'insuffisance rénale (par diminution de la filtration glomérulaire). Dans le cas d'une insuffisance rénale terminale (débit de filtration glomérulaire $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$), une épuration incomplète du sang peut être assurée par dialyse. Une **transplantation rénale** peut alors être envisagée pour ces patients dialysés afin d'améliorer leur qualité et leur espérance de vie (AFU). Selon le rapport de 2016 de l'Agence de la Biomédecine, 3615 transplantations rénales ont été réalisées en 2016. Le nombre de transplantations rénales par an a connu en France une progression de 21% en 6 ans (Agence de la biomédecine 2016).

Chez les enfants, les atteintes de l'arbre urinaire peuvent être liées à un **reflux vésico-rénal**. Sa prévalence est de 5 cas pour 1000 naissances. Une anomalie, observée au niveau de la jonction urétéro-vésicale, est à l'origine d'un reflux massif de l'urine vers le rein, pouvant entraîner un défaut de développement du rein voire une diminution définitive de la fonction rénale. Sa symptomatologie est marquée par des infections urinaires à répétition, souvent associées à de la fièvre et des frissons (AFU 2011c).

Dans des cas d'atteinte médullaire (traumatisme rachidien, spina-bifida, sclérose en plaque, etc.), une interruption de l'influx nerveux cheminant du cerveau à la vessie est observée. Ces lésions médullaires impactent la miction, qui exige une contraction vésicale synchronisée à une ouverture du sphincter. Chez les patients atteints de **vessie neurologique**, des troubles de type fuites urinaires ou à l'inverse des rétentions d'urine peuvent alors survenir. La prévalence des troubles vésicaux varie en fonction de l'atteinte médullaire, mais il est estimé par exemple que les patients atteints de sclérose en plaque présenteront dans 80% des cas des troubles urinaires au cours de l'évolution de leur maladie (AFU 2011e).

I.2.3 Cathéter urinaire et dérivation des voies urinaires naturelles

En traitement préventif ou curatif de troubles touchant l'arbre urinaire, un dispositif médical urinaire (DMU) peut être utilisé, pour une durée plus ou moins restreinte, afin de faciliter l'élimination des urines.

I.2.3.1 Sondes vésicales

La pose d'un DMU peut être indiqué dans diverses situations :

- Lors d'une anesthésie générale supérieure à 3 heures, afin de drainer les urines vers l'extérieur (SF2H, SPILF, et AFU 2015) ;
- A des fins diagnostiques, lors de la réalisation d'un Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) ou encore lors d'un examen urodynamique afin de mettre en évidence la présence de résidus post-mictionnels (RPM) ;
- Pour drainer les urines en cas de rétention aiguë d'urine (RAU).

Il existe deux types de sondage vésical, le sondage permanent et le sondage intermittent (Tixier and Carré 2014).

Sondage permanent

Le sondage permanent est réalisé à l'aide d'une sonde à demeure (SAD) à ballonnet appelée sonde de Foley. Cette sonde est introduite dans la vessie via l'urètre et y est fixée grâce à un ballonnet gonflé à l'intérieur de la vessie. Elle permet l'écoulement permanent des urines qui seront collectées dans une poche. La SAD peut être laissée jusqu'à quelques mois en changeant la sonde. Le sondage permanent est ainsi indiqué pour un drainage urinaire de moyenne ou longue durée. Les sondes en latex seront utilisées plutôt pour une moyenne durée (7j maximum) alors que les sondes en silicone pourront être utilisées pour des durées plus longues (4 à 6 semaines) (Tixier and Carré 2014).

Sondage intermittent

Le sondage intermittent consiste en une répétition de sondages évacuateurs (sondages aller-retour) où la sonde urinaire est en place le temps de la vidange de vessie puis retirée

ensuite. En réduisant la durée du sondage, les risques d'IU liés à la sonde vésicale sont réduits (AFU).

Ce sondage peut être réalisé par une tierce personne (hétérosondage) ou par le patient lui-même (autosondage). En moyenne, 5 à 6 sondages par jour sont nécessaires. Les sondages intermittents sont indiqués lors d'épisodes de RAU dans le cas de désordres urinaires d'origine neurologique (paraplégie, sclérose en plaque, spina bifida...) ou non (en post-chirurgie notamment ou en présence de RPM chronique) (Tixier and Carré 2014).

I.2.3.2 Cathéter sus-pubien

Le cathétérisme sus-pubien peut être une alternative au sondage urinaire s'il existe une contre-indication à drainer les urines par la voie vésico-urétrale. Un cathéter est inséré dans la vessie en utilisant la voie d'abord abdominale antérieure. Les urines s'écoulent ainsi directement de la vessie vers le milieu extérieur où elles sont collectées dans une poche de recueil fixée sur la peau de l'abdomen (Figure 13). Ce cathéter est généralement posé temporairement, avant une intervention visant à rétablir l'élimination des urines par voie naturelle (AFU 2016).

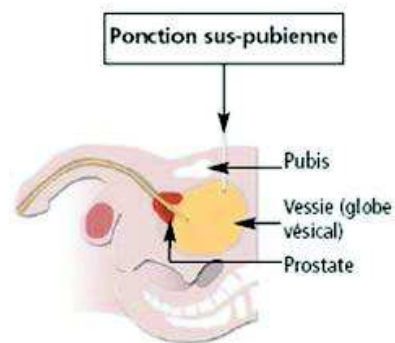


Figure 13 : Cathétérisme sus-pubien
D'après (Omedit Centre-Val de Loire 2015)

I.2.3.3 Sonde double J

La sonde JJ est une prothèse dont l'extrémité en forme de boucle (d'où son appellation J) lui permet d'être insérée entre le rein et la vessie (Figure 14). Elle permet l'écoulement des urines en prévention ou en cas d'obstruction urétérale.

L'indication principale de la pose d'une sonde JJ est le traitement des calculs rénaux, mais elle peut également être posée dans d'autres situations telles que la présence d'une tumeur du rein ou de l'uretère (ou autour de celui-ci), la réparation d'un rétrécissement de l'uretère ou encore la compression de l'uretère par une maladie environnante.

La durée de pose de ces sondes est variable selon le contexte, généralement autour de trois mois, mais pouvant aller jusqu'à un an dans certaines indications (AFU).

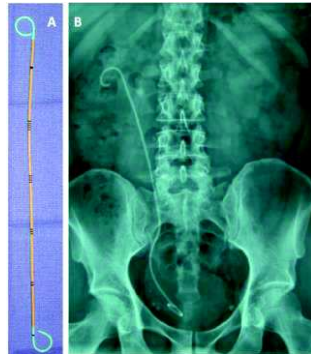


Figure 14 : Sonde double J
[A] ; [B] Radiographie de l'abdomen avec sonde double J en place entre le rein droit et la vessie
D'après (AFU)

I.2.3.4 Sonde de néphrostomie

La néphrostomie consiste à mettre en communication les cavités du rein avec l'extérieur, au niveau de la peau, au moyen d'une sonde ou d'un cathéter traversant le tissu rénal et sortant dans la région lombaire. La sonde de néphrostomie est reliée à un dispositif collecteur des urines (Figure 15).

La néphrostomie permet de dériver les urines sécrétées par le rein lors de la survenue d'un obstacle au niveau des uretères (tel que des calculs, une tumeur ou encore des séquelles de traitement chirurgical ou de radiothérapie) (AFU 2012b).

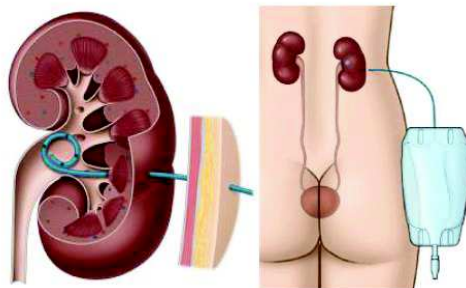


Figure 15: Sonde de néphrostomie
D'après (AFU 2012b)

Dans certaines pathologies, les voies urinaires naturelles ne sont pas suffisamment fonctionnelles et doivent être déviées. Ces dérivations urinaires externes peuvent être continentes ou non, la plus courante étant la dérivation de type Bricker.

I.2.3.5 Dérivation urinaire externe non continente de type Bricker

Cette intervention est proposée lorsque l'écoulement de l'urine est anormal voire interrompu. Une ablation de la vessie, qui n'est plus fonctionnelle ou qui est atteinte d'une tumeur, doit être réalisée. Le trajet des uretères est alors dévié afin de les aboucher à un segment d'intestin, qui draine les urines à l'extérieur dans un collecteur adapté, fixé à la peau (Figure 16) (AFU 2012a).

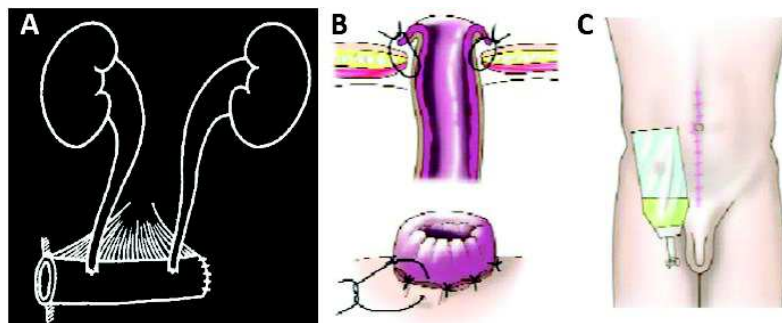


Figure 16 : Représentation de l'intervention de Bricker

[A] Dessin des deux reins, desquels partent les uretères sectionnés qui seront déviés pour être abouchés sur un segment d'intestin ; [B] Suture du segment d'intestin à la peau ; [C] Collecteur externe d'urines
D'après (AFU 2012b)

Ces DMU ou encore ces dérivations des voies urinaires naturelles peuvent favoriser le développement bactérien au sein de l'arbre urinaire (notamment par adhésion bactérienne aux surfaces abiotiques du dispositif et formation de biofilm), de façon symptomatique ou asymptomatique. Par ailleurs, les IU sur DMU représentent 40% des IAS. Les DMU sont donc les principaux facteurs de risques d'IU associées aux soins (Mittal et al. 2009).

I.2.4 Terminologie d'infection urinaire ou de bactériurie asymptomatique

La présence de microorganismes au sein de l'arbre urinaire peut être associée ou non à des manifestations cliniques, permettant de différencier les IU des bactériuries asymptomatiques (BA).

I.2.4.1 Colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique

La BA est décrite comme la présence d'un microorganisme dans les urines sans manifestation clinique associée. Les recommandations de 2015 de la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) ne définissent plus de seuil de bactériurie, sauf en cas de grossesse (seuil de 10^5 UFC/ml). La prévalence des BA est fonction du sexe, de l'âge ou de la présence d'une anomalie urologique. Chez les femmes, elles augmentent avec l'âge, l'activité sexuelle ou le diabète. Chez l'homme, la prévalence augmente après 60 ans (SPILF 2015).

I.2.4.2 Infections urinaires

Le diagnostic d'IU repose sur des signes cliniques évocateurs et l'existence d'une bactériurie et d'une leucocyturie considérées comme significatives (SPILF 2015).

Signes cliniques

La symptomatologie clinique dépend du type d'IU. Le diagnostic clinique de cystite (pullulation bactérienne dans l'urine vésicale) est évoqué devant des brûlures et des douleurs mictionnelles, une pollakiurie ainsi que des mictions impérieuses, et ceci, en l'absence de facteurs de complications (SPILF 2015). Le diagnostic clinique de pyélonéphrite aiguë (présence de micro-organismes dans l'urine pyélique) est évoqué devant les signes de cystite associés à de la fièvre, des frissons et des douleurs de la fosse lombaire (SPILF 2015).

Les infections urinaires sont principalement d'origine endogène (remontée des bactéries dans l'arbre urinaire par voie ascendante depuis la flore périnéale), mais elles peuvent également être d'origine hématogène lors de bactériémie. Elles touchent principalement les femmes, du fait d'un urètre plus court que les hommes, d'une distance plus courte entre le méat

urinaire et l'anus et d'un environnement plus humide à l'ouverture du méat urétral (Lafaurie 2014).

Les infections urinaires masculines (IUM) (dont le concept permet de prendre en compte la diversité des présentations cliniques : prostatite, pyélonéphrite, etc.) peuvent être favorisées par un obstacle sous-urétral responsable d'une mauvaise vidange vésicale (telle que l'hypertrophie prostatique) (AFU). Elles surviennent majoritairement chez des hommes âgés, et sont souvent considérées comme à risque de complication en raison des facteurs urologiques associés fréquents et de l'implication de la prostate (Lafaurie 2014).

Signes bactériologiques

L'IU à *P. aeruginosa* est définie biologiquement en fonction de la bactériurie et de la leucocyturie, variables selon le sexe et la présence ou non de DMU (Tableau VI) (SPILF 2015).

Tableau VI : Seuil de leucocyturie et de bactériurie permettant de définir biologiquement une IU à *P. aeruginosa*
Adapté des conférences de consensus et du référentiel en microbiologie (SPILF 2015; SF2H, SPILF, et AFU 2015; Société Française de Microbiologie 2018)

IU à <i>P. aeruginosa</i>	Présence de Dispositif Médical Urinaire (DMU)	Seuil de significativité (ufc/ml)	Sexe	
Leucocyturie	En l'absence de DMU	10 ⁴		
	En présence de DMU	Pas de seuil		
Bactériurie	En l'absence de DMU		10 ³	Homme
			10 ⁴	Femme
	En présence de DMU	Dispositif endo-urinaire	10 ³ à 10 ⁵	
		Ponction sondage aller-retour, urétérostomie, pyélostomie, cytoscopie et urine pyélique	10 ²	
		Dérivations urétéro-iléales selon Bricker ou néovessie	Pas de seuil défini	
	Par ponction sus-pubienne	10 ¹		

Classification des IU

Les IU sont classées en 4 catégories (SPILF 2015) :

- Les **IU simples** sont des IU sans facteurs de risque de complications.
- Les **IU à risque de complications** sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque de complication parmi les suivants :
 - Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire ;
 - Sexe masculin ;
 - Grossesse ;
 - Sujet âgé de plus de 65 ans ayant au moins 3 critères de fragilité (critères de Fried) ou âgé de plus de 75 ans ;
 - Immunodépression grave (immunosuppresseurs, transplantation, cirrhose...) ;
 - Insuffisance rénale chronique sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Les **IU graves** sont des IU qui s'accompagnent d'un ou des signe(s) de gravité suivants :
 - Sepsis grave
 - Choc septique
 - Indication de drainage chirurgical ou interventionnel.
- Les **IU récidivantes** sont définies par la survenue d'au moins 4 épisodes sur 12 mois consécutifs (SPILF 2015). Parmi elles, figurent les **rechutes** (infections causées par la même espèce que l'infection initiale survenant moins de 2 semaines après l'arrêt du traitement par antibiotiques) et les **réinfections** (infections survenant plus de 2 semaines après l'arrêt du traitement) (T. M. Hooton 2001).

I.2.4.3 Infections associées aux soins, nosocomiales ou communautaires

La révision de 2015 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins (IUAS) définit une infection dite associée aux soins (IAS) « si elle survient au cours et au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente ni en incubation au début de la prise en charge » (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

Le délai de survenue d'une IAS est :

- Habituellement supérieur à 48h après le début de la prise en charge (ou supérieur au délai d'incubation du germe) ;
- De 30 jours en post-opératoire ;
- D'un an après la pose d'un implant ou d'un matériel prothétique (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

Les IAS concernent un processus, une structure ou une démarche de soins au sens large, incluant ainsi les établissements de santé, les secteurs médico-sociaux (tels que les maisons de retraite) ou encore le secteur libéral de ville. Selon les recommandations du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins, aucune distinction n'est faite quant au lieu où est réalisée la prise en charge ou la délivrance des soins. Les infections nosocomiales constituent donc le sous-ensemble des IAS qui prennent naissance dans un établissement de santé (CTINILS 2007).

Sont par ailleurs exclues de la définition des IAS les colonisations asymptomatiques telles que les bactériuries asymptomatiques ou encore les colonisations sur cathéter (CTINILS 2007).

Les IUAS représentent près de 40% des IAS totales (Wagenlehner et al. 2012). Elles comprennent un des plus larges réservoirs de pathogènes résistants aux antibiotiques (Wagenlehner et al. 2012) notamment du fait d'une forte proportion de patients porteurs de DMU recevant des antibiotiques (généralement pour des indications non urinaires) (Nicolle 2014). Selon l'enquête de prévalence des infections nosocomiales de 2018, les IU représentent le premier site infectieux, avant les infections de sites opératoires ou les infections respiratoires (CPias 2018) (Figure 17).

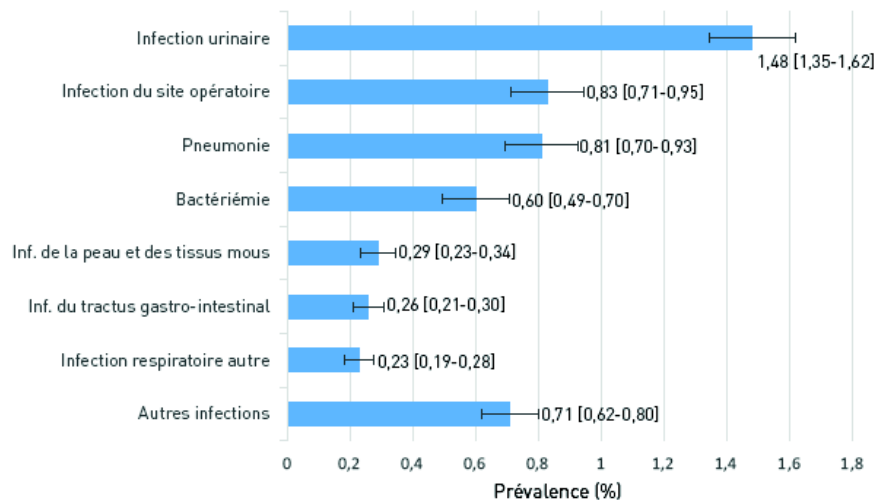


Figure 17 : Prévalence des principaux sites infectieux à l'origine d'infections nosocomiales en France, en 2017
 Pourcentage [Intervalle de confiance à 95%]
 D'après (CPias 2018)

Les IUAS sont majoritairement des IU compliquées et associées à des cathéters urinaires. Les principaux facteurs de risque de développer une IUAS sont la présence d'un cathéter urinaire et sa durée de pose. D'autres facteurs de risque à prendre en compte sont les antécédents d'IU dans l'année précédente, une obstruction du tractus urinaire, l'utilisation d'antibiotiques dans les 3 derniers mois ou encore un antécédent d'hospitalisation dans les 6 derniers mois (Wagenlehner et al. 2012). Environ 15 à 25 % des patients hospitalisés sont porteurs de DMU au cours de leur hospitalisation et 75% des IUAS sont des IU sur DMU (CDC).

Dans de nombreux cas d'IU compliquées, le développement bactérien sous forme de biofilm est prédominant, notamment dans le cas d'IU sur DMU, réduisant l'accès des antibiotiques et donc leur concentrations locales, favorisant ainsi la sélection de résistance au sein de la population bactérienne (Wagenlehner et al. 2012).

I.2.5 Place de *P. aeruginosa* dans les infections urinaires

Les IU sont causées par une large diversité de pathogènes, dont le principal est le pathotype uropathogène d'*E. coli* (UPEC) (Figure 18). *P. aeruginosa* est le 7^{ème} agent responsable d'IU, compliquées ou non, bien qu'il soit préférentiellement responsable d'IU compliquées (Flores-Mireles et al. 2015; Wada et al. 2016).

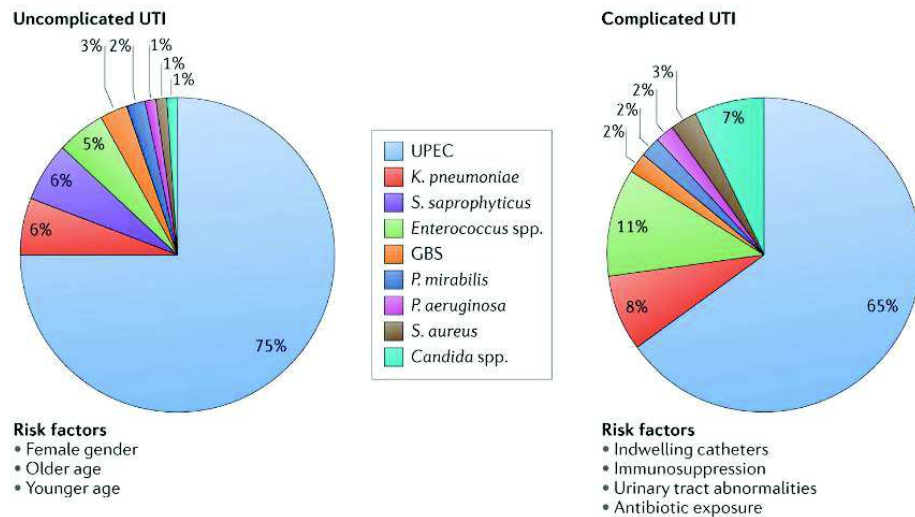


Figure 18 : Epidémiologie des infections urinaires
D'après (Flores-Mireles et al. 2015)

Selon la classification de 2015 de la SPILF, *P. aeruginosa* appartient au groupe 2 des bactéries pouvant être impliquées dans une IU, c'est-à-dire au groupe « comprenant l'essentiel des bactéries uropathogènes (autres qu'*E. coli* et *S. saprophyticus*) qui peuvent être responsables d'IU communautaires, mais sont plus habituellement impliquées dans des IU nosocomiales ou lorsqu'il existe des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisants » (SPILF 2015).

Près de 35% des IU sur DMU chez les porteurs de SAD (Tielen et al. 2011) seraient causées par *P. aeruginosa*. A cause de son haut niveau de résistance aux antibiotiques et sa capacité à développer de nouvelles résistances face à presque l'ensemble des molécules disponibles sur le marché, ces infections sont difficiles à traiter (Tielen et al. 2011). Plus de 13% des infections associées aux soins à *P. aeruginosa* sont causées par des souches multirésistantes (CDC 2013).

I.2.6 Traitement des infections urinaires à *P. aeruginosa*

P. aeruginosa étant principalement responsable d'IAS, les recommandations de traitement des IU développées ci-dessous sont celles des IUAS (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

I.2.6.1 Qui faut-il traiter par antibiotiques ?

Il est recommandé de traiter les IUAS symptomatiques après réalisation d'un ECBU (à l'exception des urgenturies successives à un geste urologique ou des syndromes de réponse inflammatoire systémique en post-opératoire immédiat), et ce en l'absence de signes de sepsis grave.

A l'inverse, il est fortement recommandé de ne pas traiter les patients colonisés (colonisation sur DMU, patients immunodéprimés, etc.) en dehors d'un contexte de grossesse ou de chirurgie urologique.

Chez les patients ayant subi une transplantation rénale, les BA précoces sont fréquentes et associées à un surrisque de sepsis. Cependant, les données de la littérature ne permettent pas de faire une recommandation en faveur ou non d'un traitement d'une BA (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

I.2.6.2 Comment traiter les IUAS ?

Il est fortement recommandé de mettre en route une antibiothérapie probabiliste dans les 12 heures qui suivent le diagnostic d'IU parenchymateuse (de type pyélonéphrite ou IU masculine), voire dans l'heure en cas de sepsis grave.

Dans les autres situations, en l'absence de comorbidités favorisant les infections graves ou de situations à risque, il est fortement recommandé de différer l'antibiothérapie afin de l'adapter aux résultats de l'antibiogramme.

Du fait de l'acquisition facile de résistance de cette espèce bactérienne aux antibiotiques, un traitement antibiotique adapté doit être mis en place le plus précocement possible et l'utilisation prudente des antibiotiques pourrait aider à réduire à minima l'émergence de bactéries résistantes (Wagenlehner et al. 2012; SF2H, SPILF, et AFU 2015).

I.2.6.3 Molécules anti-*Pseudomonas* ?

Cependant, il n'existe pas à ce jour de recommandations spécifiques pour le traitement antibiotique des IU à *P. aeruginosa*. Le choix du traitement repose donc sur l'historique du patient (prise d'antibiotiques récente, IUAS ou non, présence de DMU, etc.) et sur le profil de sensibilité de la souche aux antibiotiques.

Les principales molécules anti-*Pseudomonas* utilisées sont les suivantes (Tableau VII) :

Tableau VII : Liste des antibiotiques anti-*Pseudomonas*
Adapté de Y. Welker (12ème Journée des Référents en Antibiothérapie, 2017) (Welker Y. 2017)

Antibiotiques anti- <i>Pseudomonas</i>	
β-lactamines	<ul style="list-style-type: none">- Ticarcilline ± acide clavulanique- Pipéracilline ± tazobactam- Aztréonam- Ceftazidime- Céfépime- Imipénème- Méropénème
Nouvelles β-lactamines	<ul style="list-style-type: none">- Ceftolozane/tazobactam- Ceftazidime/avibactam
Aminosides	<ul style="list-style-type: none">- Gentamicine- Tobramycine- Amikacine
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none">- Ciprofloxacine- Lévofloxacine
Autres	<ul style="list-style-type: none">- Colistine- Polymyxine B- Fosfomycine

I.2.6.4 Durée de traitement et suivi des IUAS ?

Il est recommandé de traiter 3 à 7 jours les cystites associées aux soins, 10 jours les pyélonéphrites, et des 10 à 14 jours les IU masculines. Il est par ailleurs recommandé de ne plus réaliser d'ECBU de contrôle, sauf en cas de non réponse clinique au traitement ou d'aggravation clinique (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

I.2.6.5 Gestion des dispositifs endo-urinaires ?

En cas d'IUAS sur sonde urinaire, il est fortement recommandé de retirer la sonde urinaire, ou de la changer lorsque le drainage est indispensable. Il est fortement recommandé de traiter une IUAS avant changement du DMU et donc de réaliser ce changement 24h après le début de l'antibiothérapie (SF2H, SPILF, et AFU 2015).

P. aeruginosa est donc un bacille à Gram négatif ayant la faculté de se développer au sein de nombreux environnements. Du fait de son large arsenal de virulence, de sa capacité à acquérir des résistances à grand nombre de molécules anti-*Pseudomonas* et de sa grande diversité génétique, les infections à *P. aeruginosa* sont redoutables et difficiles à traiter. Certains clones épidémiques à haut risque sont déjà largement décrits comme s'étant adaptés à l'arbre respiratoire des patients, notamment ceux atteints de CF. Cependant, peu d'études s'intéressent aux facteurs cliniques et démographiques permettant de différencier le caractère symptomatique ou non du développement de cette espèce au sein du tractus urinaire ou à la diversité phénotypique des isolats.

TRAVAIL EXPERIMENTAL

II.1 OBJECTIFS DU TRAVAIL DE RECHERCHE

Dans ce contexte, et grâce à une collection prospective sur 27 mois de 2 à 5 isolats par ECBU positifs à *P. aeruginosa* isolés en culture pure au CHU de Rouen, les objectifs du projet de recherche étaient les suivants :

- 1. Décrire et comparer les caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une IU ou une BA à *P. aeruginosa* ;
- 2. Décrire la diversité phénotypique des isolats (Figure 19).

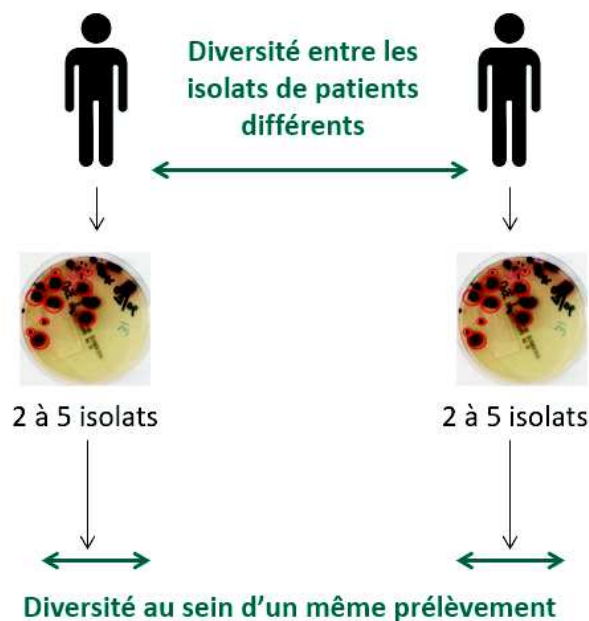


Figure 19 : Illustration des objectifs de l'étude en termes de diversité bactérienne

Pour cela, les données clinico-biologiques des patients ont été collectées en parallèle des isolats. L'étude de la diversité des souches a comporté deux volets phénotypiques :

- l'étude du morphotype ;
- l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques.

II.2 PATIENTS ET METHODES

II.2.1 **Collection de souches**

Ce travail a été réalisé sur des isolats de *P. aeruginosa* collectés prospectivement à partir d'ECBU adressés au CHU de Rouen entre juin 2016 et août 2018, et ce quelles que soient la bactériurie et la leucocyturie.

Pour chaque ECBU positif à *P. aeruginosa* en culture pure, ont été collectés jusqu'à 10 colonies isolées, appelées « isolats » (pouvant ou non correspondre à différents morphotypes) à partir de la gélose chromogène initiale (gélose CPSE – bioMérieux, France). Pour chaque isolat, le morphotype a été relevé (Figure 20). A noter que pour certains ECBU pour lesquels la bactériurie était faible (10^2 ou 10^3 ufc/ml), seuls 2 à 4 isolats ont pu être collectés. Ces isolats ont été réisolés sur une gélose Trypticase Soja (TS) (Oxoid – Thermo Fischer Scientific, France) puis congelés dans des tubes de billes Cryosystème Protect (Dutscher, United-Kingdom) jusqu'à leur analyse.

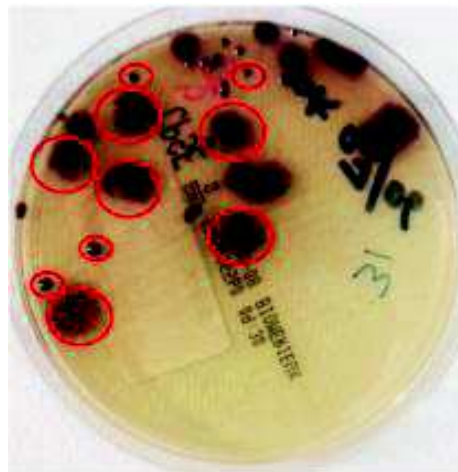


Figure 20 : Collection de 10 isolats de divers morphotypes à partir d'un ECBU positif à *P. aeruginosa* en culture pure

II.2.2 **Caractéristiques démographiques et cliniques des patients**

Pour chaque patient, différentes données clinico-biologiques ont été recueillies à partir des dossiers informatiques de la base de données CDP2 (dossiers cliniques) et DxLab (dossiers bactériologiques) du CHU de Rouen. Les dossiers présentant des ambiguïtés (tableau clinique d'IU ou de BA, présence de DMU au moment de l'ECBU, etc.) ont été réévalués avec les pharmaciens biologistes du service de bactériologie médicale. Pour certaines questions plus cliniques (présence de pathologie urinaire, comorbidités, etc.), un avis auprès de médecins infectiologues référents a été demandé. Cette étude non interventionnelle, hors loi Jardé, a été

enregistrée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Rouen sous le numéro 2018/413/OB.

II.2.2.1 Recueil des données des patients

Les données clinico-biologiques relevées étaient les suivantes :

- Données démographiques (sexe, âge) ;
- Service d'hospitalisation du patient lors de l'ECBU ;
- Tableau clinique d'IU ou de BA (défini par le médecin ayant pris en charge le patient) ;
- Délai de survenue de l'épisode infectieux au cours de l'hospitalisation (infection communautaire, nosocomiale ou associée aux soins (SF2H, SPILF, et AFU 2015)) ;
- Paramètres microbiologiques de gravité : bactériémie associée ;
- Présence ou non de DMU ;
- Comorbidités : globales, calculées grâce au score de Charlson (Tableau VIII) (Charlson et al. 1987) et plus spécifiques des IU (diabète, greffe, ID, cancer) ;
- Pathologies de l'arbre urinaire (PAU) : néphropathie, tumeurs, troubles urinaires d'origine neurologique, compression des voies urinaires et lithiase rénale, malformation de l'arbre urinaire, chirurgie pouvant ou non dévier les voies urinaires naturelles (telle que la dérivation urinaire externe non continente de type Bricker) ;
- Antécédents (dans les 6 mois précédents l'ECBU) :
 - Diagnostiques : réalisation d'ECBU, positif ou non à *P. aeruginosa* ;
 - D'hospitalisation ;
 - De geste urologique, dits « explorateurs » (tels que la pose de DMU) ou « interventionnels » (tels qu'une chirurgie urologique) ;
 - Thérapeutiques : antibiothérapie préalablement reçue.

Le nombre de familles d'antibiotiques différentes auquel chaque isolat a été exposé a également été relevé.

Tableau VIII : Variables combinées [âge - comorbidités] prises en compte dans le score de Charlson
D'après (Charlson et al. 1987)

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	50 – 59 ans Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque congestive Insuffisance vasculaire périphérique Maladies cérébro-vasculaires Démence Maladies pulmonaires chroniques Pathologies rhumatologiques Ulcère gastro-duodéal Hépatopathies peu sévères Diabète (sans retentissement systémique)
2 points	60 – 69 ans Hémiplégie (paraplégie) Maladies rénales modérées à sévères Diabète avec atteinte organique Tumeur solide localisée, leucémie, lymphome
3 points	70 – 79 ans Hépatopathies modérées à sévères
4 points	80 – 89 ans
5 points	90 ans et plus
6 points	Tumeurs solides métastatiques Syndrome d'ImmunoDéficience Acquis (SIDA)

II.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

II.2.3.1 Critères d'inclusion

Les ECBU ont été classés en deux catégories : ceux associés à une IU et ceux associés à une BA. Les tableaux cliniques d'IU ou de BA ont été définis par le médecin référent du patient, selon des critères cliniques et biologiques.

Les patients de tout âge ont été inclus dans l'étude, y compris les patients hospitalisés dans les services de pédiatrie et de néonatalogie.

Tout DMU a été recensé, tel que les SAD, les sondes urétérales (sondes mono- ou double J), les sondes de néphrostomie ou d'urétérostomie ou encore les cathéters sus-pubiens. A noter que les DMU posés au moment de l'ECBU n'ont pas été comptabilisés dans les IU ou BA en présence de DMU. De même que pour les DMU, les dérivations des voies urinaires naturelles ont été notées, telle que la dérivation urinaire externe de type Bricker.

II.2.3.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de cette étude étaient les suivants :

- Les ECBU réalisés pendant une hospitalisation au cours de laquelle aucun compte rendu d'hospitalisation n'était disponible sur le logiciel informatique CDP2 du CHU ;
- Les ECBU polymicrobiens positifs à *P. aeruginosa*.

II.2.4 **Caractéristiques phénotypiques**

II.2.4.1 Morphologie des colonies

Lors de cette étude, jusqu'à 5 isolats ont été étudiés pour chaque ECBU. Si les morphotypes étaient identiques sur la gélose chromogène CPSE initiale, les 5 premiers isolats étaient décongelés. Sinon, 5 isolats étaient sélectionnés en vue de représenter cette diversité morphologique.

La décongélation a été réalisée en parallèle sur une gélose TS et CPSE (appelées TS₀ et CPSE₀) afin de confirmer les morphotypes. Les deux géloses ont été incubées 24h à 37°C.

Une première lecture des morphotypes a été réalisée à 24h :

- Si un seul morphotype était observé, une colonie isolée était réisolée, préférentiellement depuis la gélose TS₀, sur une seconde gélose TS (appelée TS_{24h}) pour l'analyse.
- Si plusieurs morphotypes coexistaient (sur au moins l'une des deux géloses TS₀ et CPSE₀), une colonie isolée de chaque morphotype était réisolée sur le même milieu que celui sur lequel la diversité était observée (TS_{24h} ou CPSE_{24h}).

Les géloses (TS₀ et CPSE₀) étaient incubées de nouveau 24h à 37°C. Une seconde lecture des morphotypes était réalisée à 48h afin de s'assurer du morphotype unique sur les géloses TS_{24h} ou CPSE_{24h}, semblable à celui observé sur les géloses TS₀ et CPSE₀. Dans le cas où plusieurs morphotypes étaient observés lors de la lecture à 48h, les deux types de colonies étaient conservés (Figure 21).

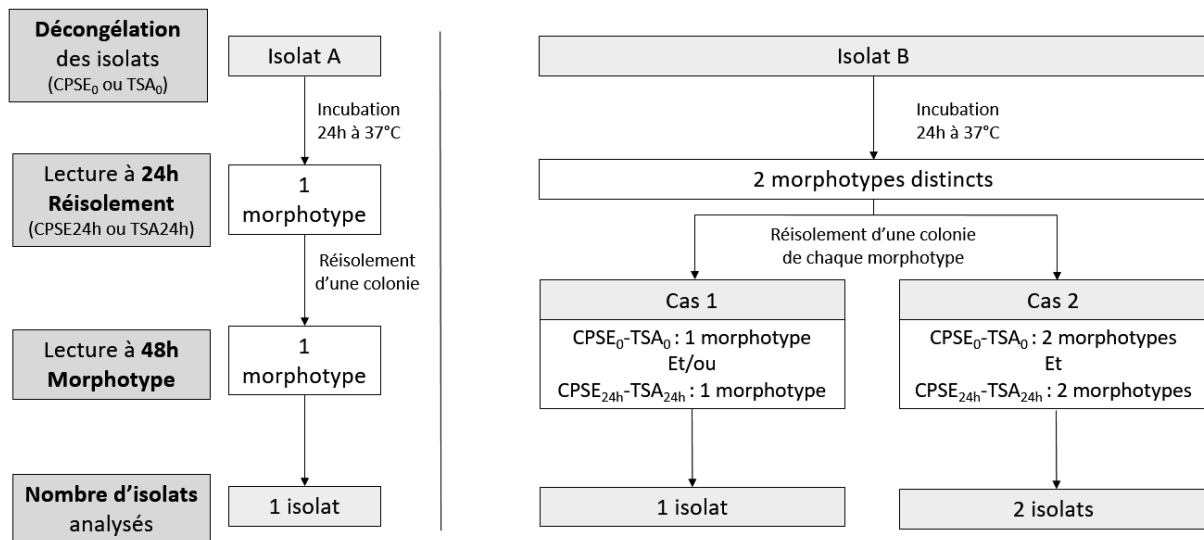


Figure 21 : Démarche mise en œuvre pour valider la stabilité des morphotypes au cours du temps

Le morphotype des isolats a ensuite été noté :

- L pour les colonies larges ;
- SCV (*Small Colony Variant*) ;
- M (colonie mucoïde) ;
- D (phénotype de dissociation, pour lequel plusieurs colonies de morphologie distincte étaient observées malgré deux repiquages successifs d'une colonie isolée).

II.2.4.2 Etude de la sensibilité des isolats aux antibiotiques

La sensibilité des isolats aux antibiotiques a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu gélosé, selon les recommandations de Mai 2017 (dont les diamètres d'inhibition sont semblables à ceux des recommandations de 2019) du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM/EUCAST 2017). A partir des colonies cultivées sur gélose TS, un inoculum bactérien calibré à 0,5 Mc Farland a été réalisé dans du sérum physiologique, puis ensemencé par écouvillonnage sur une gélose Mueller-Hinton (MH) (BioRad, France). Les disques imprégnés des antibiotiques (BioRad, France) suivants ont été déposés à l'aide d'un distributeur : ticarcilline (TIC), ticarcilline-acide clavulanique (TCC), pipéracilline (PIL), pipéracilline-tazobactam (PTZ), ceftazidime (CZD), céfépime (FEP), aztréonam (ATM), imipénème (IMP), méropénème (MEM), gentamicine (GMN), tobramycine (TMN), amikacine (AKN), lévofloxacine (LVX) et ciprofloxacine (CIP) (CASFM/EUCAST 2017). Les géloses ont été incubées 24 h à 37°C, puis les diamètres d'inhibition ont été mesurés à l'aide d'un pied à coulisse et comparés aux diamètres critiques du CA-SFM pour déterminer le caractère sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R) des isolats vis-à-vis des antibiotiques (Tableau IX).

Tableau IX : Liste des antibiotiques testés et leurs diamètres critiques
Adapté des recommandations du CA-SFM V.2, mai 2017) (CASFM/EUCAST 2017)

Familles d'antibiotiques	Antibiotiques	Charge du disque (µG)	Diamètres critiques	
			S ≥	R <
Pénicillines	Ticarcilline (TIC)	75	18	18
	Ticarcilline - acide clavulanique (TCC)	75-10	18	18
	Pipéracilline (PIL)	30	18	18
	Pipéracilline - tazobactam (PTZ)	30-6	18	18
Céphalosporines	Ceftazidime (CZD)	10	16	16
	Céfépime (FEP)	30	19	19
Monobactams	Aztréonam (ATM)	30	25	22
Carbapénèmes	Imipénème (IMP)	10	20	17
	Méropénème (MEM)	10	24	18
Aminosides	Gentamicine (GMN)	10	15	15
	Tobramycine (TMN)	10	16	16
	Amikacine (AKN)	30	18	15
Fluoroquinolones	Lévofloxacine (LVX)	5	22	22
	Ciprofloxacine (CIP)	5	26	26

En cas de résistance de l'isolat à la ceftazidime, un antibiogramme était réalisé en parallèle sur une gélose MH imprégnée de cloxacilline 1000µg (Figure 22). Sur cette gélose, un disque

d'Amoxicilline + Acide clavulanique (AMC) a été déposé entre les disques FEP, TCC, AKN et ATM, afin de différencier la surproduction de la céphalosporinase AmpC de la production d'une BLSE. En effet, si une synergie en forme de bouchon de champagne était observée entre les disques de CZD et d'AMC, cela permettait d'identifier une BLSE. En revanche, si les diamètres de sensibilité étaient restaurés autour des β -lactamines (en particulier des céphalosporines) sur la gélose imprégnée de cloxacilline, le mécanisme de résistance identifié était celui d'une surproduction de la céphalosporinase chromosomique AmpC.

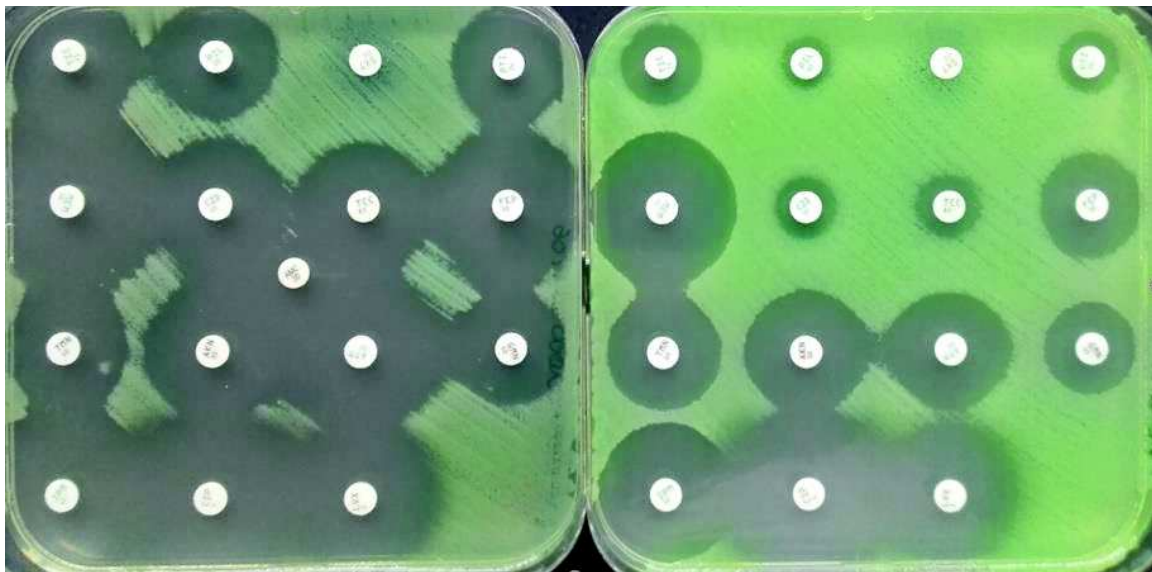


Figure 22 : Antibiogramme réalisé en parallèle sur une gélose MH +1000 μ g de cloxacilline (à gauche) et MH (à droite)

Les résultats ont été interprétés selon le nombre de famille d'antibiotiques auquel l'isolat était résistant ou de sensibilité intermédiaire. En fonction, un profil de résistance Non-MDR (non sensibilité à 0, 1 ou 2 familles), MDR (non sensibilité à 3, 4 ou 5 familles) ou XDR (non sensibilité aux 6 familles) a alors été défini pour chaque isolat (Tableau V, p. 47) (Magiorakos et al. 2012; CNR; Gomila et al. 2013). En parallèle, un coefficient de variation (CV) des diamètres d'inhibition a été calculé pour chaque antibiotique entre les 5 isolats de chaque ECBU. Un $CV > 20\%$ pour au moins un des 14 antibiotiques testés conduisait à distinguer 2 antibiotypes. Une diversité en terme d'antibiotype a donc été évaluée selon le caractère Non-MDR, MDR ou XDR des 5 isolats d'un ECBU et/ou selon le CV pour chaque antibiotique.

Une souche de référence de *P. aeruginosa*, ATCC 27853, sensible à tous ces antibiotiques, a été testée parallèlement lors de 5 expériences indépendantes. Un $CV < 10\%$ des diamètres

d'inhibition pour chaque antibiotique entre les réplicats biologiques a été utilisé pour valider la reproductibilité de la méthode.

II.2.5 Analyse statistique des données

Les données cliniques et bactériologiques ont été analysées à l'aide de tableurs Excel ainsi que du logiciel R3.5.1[®]. Des tests paramétriques ont été réalisés (test de Student, de Chi² ou d'ANOVA). Une différence a été considérée comme statistiquement significative pour une *P-value* < 0.05.

II.3 RESULTATS

II.3.1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Sur une période de 27 mois (de juin 2016 à août 2018), 120 patients ont été inclus dans l'étude, les 40 premiers ayant présenté une IU et les 80 premiers ayant présenté une BA à *P. aeruginosa*.

Les patients étaient hospitalisés dans divers services (n=31), principalement au sein des pôles Viscéral, Médecine (respectivement 33 patients, 27.5%) et Réanimation-Anesthésie-SAMU (14 patients, 12%) du CHU de Rouen (Tableau X).

Tableau X : Services et pôles d'hospitalisation des patients lors de leur prélèvement urinaire
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

		n patients	
Pôle viscéral	Chirurgie digestive	8	33
	Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques	1	
	Hépto-gastroentérologie et nutrition	2	
	Néphrologie Hémodialyse	10	
	Urologie	12	
Pôle thorax - vaisseaux	Cardiologie	1	9
	Chirurgie générale et thoracique	1	
	Pneumologie, oncologie et soins intensifs respiratoires	7	
Pôle 3R - rééducation, réadaptation, réinsertion	SSR polyvalents et gériatriques	4	8
	SSR polyvalent Argillière	1	
	SSR Neurologie	2	
	SSR Pneumologie	1	
Pôle médecine	Accueil et urgences	19	33
	Maladies infectieuses et tropicales	3	
	Médecine interne	9	
	Médecine interne gériatrique aiguë et thérapeutique	1	
	Soins palliatifs	1	
Pôle femme, mère, enfant	Clinique chirurgicale infantile	5	9
	Clinique gynécologique et obstétricale	2	
	Pédiatrie médicale	2	
Pôle ostéo-articulaire et revêtement cutané	Chirurgie orthopédique et traumatologique	2	6
	Chirurgie plastique et chirurgie de la main	3	
	Clinique dermatologique	1	
Pôle réanimations anesthésie SAMU	Réanimation médicale	7	14
	Réanimation chirurgicale	1	
	Anesthésie - réanimation en chirurgie cardiaque	1	
	Anesthésie - réanimation en neurochirurgie	5	
Pôle tête et cou	Neurochirurgie	2	3
	Neurologie	1	
Pôle gériatrie	Hôpital Saint Julien	3	5
	Hôpital Bois-Guillaume	2	

Les données démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau XI.

L'âge moyen des patients inclus dans cette étude était de 64 ± 2 ans (à l'intervalle de confiance à 95% $IC_{95\%} = [59.8;68.2]$). Près de 2/3 des patients étaient de sexe masculin (77/120), majoritairement dans la catégorie des IU (77.5% contre 57.5% pour les BA). Le

sex ratio était significativement supérieur au sein des IU (3.4) par rapport aux BA (1.3) ($P < 0.05$).

Les IU à *P. aeruginosa* étaient majoritairement associées aux soins (77.5% d'IUAS, dont 57.5% d'IU nosocomiales). Seules 22.5% des IU à *P. aeruginosa* étaient d'origine communautaire.

Pour 27 des 40 patients infectés, une hémoculture a été prélevée en parallèle de l'ECBU ; seules 8 (30%) se sont avérées positives à *P. aeruginosa*. Ce taux de bactériémie associée est significativement supérieur à celui observé pour les patients présentant une BA (une bactériémie sur 33 prélèvements, 3%) ($P < 0.01$).

Plusieurs données cliniques étaient représentées de façon similaire chez les patients infectés et colonisés. La moitié des patients étaient porteurs de DMU au moment du prélèvement. Le taux de patients présentant une PAU était de 66%. Concernant les antécédents des patients au cours des 6 mois précédant l'ECBU, 13% avaient déjà eu un ECBU positif à *P. aeruginosa*, plus de 75% avaient reçu une antibiothérapie (78%) ou avaient été hospitalisés (86%) et 68% avaient subi un geste urologique (dont 18% de type interventionnel).

Parmi les familles d'antibiotiques prescrites dans les 6 mois précédant l'ECBU, figurent les pénicillines (prescrites chez 71 patients, parmi lesquelles étaient prescrites l'amoxicilline seule [15 patients] ou en association avec l'acide clavulanique [43 patients], l'association pipéracilline-tazobactam [29 patients]), les céphalosporines (42 patients, majoritairement la ceftriaxone [26 patients]), les aminosides (30 patients, principalement l'amikacine [16 patients]) et les fluoroquinolones (26 patients, principalement la ciprofloxacine et la lévofloxacine [6 patients respectivement]).

Tableau XI : Analyse statistique comparative des données démographiques et cliniques des patients, dans la population globale et selon le tableau clinique
n : effectif au sein de chaque population de patients, m : moyenne, s : écart-type, % : pourcentage relatif à chaque population de patients, S : différence significative ; NS : différence non significative, au risque alpha = 0.05, P : P-value

		Population globale		Patients présentant une IU		Patients présentant une BA		Analyse statistique comparative	
		n	%	n	%	n	%	P-value	S/NS
Données démographiques	Age (années) (m ± s) [Minimal ; Maximal]	64 ± 23		62 ± 25		65 ± 23		0,55	NS
	Sexe masculin	77	64%	31	78%	46	58%	0,031	S
Données cliniques	Présence de dispositif médical urinaire	60	50%	21	53%	39	49%	0,7	NS
	Bactériémie à <i>P. aeruginosa</i> associée	9/60	15%	8/27	30%	1/33	3%	0,0049	S
	Comorbidités Score de Charlson (m ± s)	5,2 ± 2,9		4,9 ± 2,4		5,4 ± 3,1		0,33	NS
	Comorbidités liées à l'arbre urinaire	64	53%	23	58%	41	51%	0,52	NS
	Pathologies de l'arbre urinaire (PAU)	79	66%	27	68%	52	65%	0,79	NS
	Antécédents dans ECBU	79	66%	29	73%	50	63%	0,28	NS
	les 6 mois > Dont positifs à <i>P. aeruginosa</i>	15	13%	4	10%	11	14%	0,56	NS
	Antibiothérapie	93	78%	34	85%	59	74%	0,16	NS
	Hospitalisation	103	86%	35	88%	68	85%	0,71	NS
	Geste urologique > Dont geste interventionnel	82	68%	27	68%	55	69%	0,53	NS
		21	18%	9	23%	12	15%	0,31	NS

Plus de la moitié (53%) des patients présentaient des comorbidités pouvant favoriser une IU (diabète, cancer, immunodépression, transplantation rénale), également réparties entre les patients infectés et colonisés, comme en atteste le score de Charlson moyen comparable de 5.2 ± 2.9 . L'écart-type élevé s'explique par un score de Charlson variant de 0 à 11 pour les patients pour lesquels la mortalité estimée selon les comorbidités associées est très élevée.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient les maladies pulmonaires chroniques (28 patients, 23%), les tumeurs localisées (24 patients, 20%) et les démences (24 patients, 20%), bien que la prévalence variait selon la population étudiée. En effet, les patients infectés étaient significativement plus fréquemment atteints de diabète et les patients colonisés avaient, sans atteindre une significativité, majoritairement des troubles pulmonaires ou rénaux (Tableau XII).

Tableau XII : Analyse statistique comparative des comorbidités les plus fréquentes, dans la population globale et selon le tableau clinique

	Population globale	Patients présentant une IU	Patients présentant une BA	Analyse statistique comparative	
	n = 120	n = 40	n = 80	P-value	Significativité
	nombre (pourcentage)	nombre (pourcentage)	nombre (pourcentage)		
Score de Charlson (moyenne \pm écart-type)	5,2 \pm 2,9	4,9 \pm 2,4	5,4 \pm 3,1	0,33	NS
50-59 ans	12 (10%)	7 (18%)	5 (6%)	0,05	NS
Infarctus du myocarde	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	/	/
Insuffisance cardiaque congestive	11 (9%)	6 (15%)	5 (6%)	0,12	NS
Insuffisance vasculaire périphérique	14 (12%)	5 (13%)	9 (11%)	0,84	NS
Maladies cérébro-vasculaires	20 (17%)	6 (15%)	14 (18%)	0,73	NS
Démences	24 (20%)	7 (18%)	17 (21%)	0,63	NS
Maladies pulmonaires chroniques	28 (23%)	6 (15%)	22 (28%)	0,13	NS
Pathologies rhumatologiques	15 (13%)	3 (8%)	12 (15%)	0,24	NS
Ulcère gastroduodéal	5 (4%)	3 (8%)	2 (3%)	0,20	NS
Hépatopathies peu sévères	5 (4%)	1 (3%)	4 (5%)	0,52	NS
Diabète (sans retentissement systémique)	21 (18%)	12 (30%)	9 (11%)	0,011	S
60-69 ans	21 (18%)	3 (8%)	18 (23%)	0,04	S
Hémiplégie (paraplégie)	16 (13%)	5 (13%)	11 (14%)	0,85	NS
Maladies rénales modérées à sévères	25 (21%)	5 (13%)	20 (25%)	0,11	NS
Diabète avec atteinte organique	12 (10%)	3 (8%)	9 (11%)	0,52	NS
Tumeur solide localisée, leucémie, lymphome	24 (20%)	8 (20%)	16 (20%)	1	NS
70-79 ans	25 (21%)	8 (20%)	17 (21%)	0,87	NS
Hépatopathies modérées à sévères	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/
80-89 ans	22 (18%)	8 (20%)	14 (18%)	0,74	NS
\geq 90 ans	12 (10%)	4 (10%)	8 (10%)	1	NS
Tumeurs solides métastatiques	4 (3%)	0 (0%)	4 (5%)	/	/
SIDA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/

Ainsi, trois données cliniques étaient significativement plus fréquemment observées chez les patients infectés : le sexe masculin, le taux de bactériémie associée et le diabète ($P < 0.05$).

II.3.2 Diversité phénotypique des isolats

L'analyse a porté sur 2 à 5 isolats par prélèvement urinaire pour les 120 patients, soit 591 isolats.

II.3.2.1 Diversité morphologique

Sur les 591 isolats étudiés, la majorité était de morphotype L (439 isolats, 74% isolés chez 97 patients), suivi du morphotype SCV (126 isolats, 21% isolés chez 35 patients), du morphotype M (14 isolats, 2% [4 patients]) et du morphotype D (12 isolats, 2% [4 patients]).

Analyse des morphotypes selon le contexte clinique et l'antibiotype

Pour des raisons statistiques, les isolats de morphotype SCV, M et D ont été regroupés en « Non L ». Aucune différence significative concernant la morphologie des colonies n'a été observée entre les isolats responsables d'IU et de BA (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des morphotypes selon le contexte d'IU et de BA

Morphotype	Population globale		Isolats responsables d'IU		Isolats responsables de BA		Analyse statistique comparative	
	Isolats 591	Patients 120	Isolats 198	Patients 40	Isolats 393	Patients 80	P-value	Significativité
Morphotype L	439 (74%)	97 (81%)	150 (76%)	32 (80%)	289 (73%)	65 (81%)	0,56	NS
Morphotype Non-L	152 (26%)	43 (26%)	48 (24%)	32 (80%)	104 (26%)	30 (38%)		
Dont > SCV	126 (21%)	35 (29%)	41 (21%)	11 (28%)	85 (22%)	24 (30%)		
> M	14 (2%)	4 (3%)	7 (4%)	2 (5%)	7 (2%)	2 (3%)		
> D	12 (2%)	4 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (3%)	4 (5%)		

Les isolats de morphotype L étaient significativement plus fréquemment retrouvés chez des patients présentant des comorbidités liées à l'arbre urinaire, ayant été hospitalisés par le passé, ayant reçu une antibiothérapie préalable et ayant subi un geste urologique interventionnel dans les 6 mois ($P < 0.05$) (Tableau XVI).

Les isolats non L étaient, quant à eux, significativement résistants à plus de familles d'antibiotiques (dont les céphalosporines et les aminosides) que les isolats L ($P < 0.05$) (Tableau XVI).

Tableau XIV : Corrélation des caractéristiques morphotypiques des isolats avec les données démographiques, cliniques et les
antibiogrammes
MDR : MultiDrug Resistant ; XDR : eXtensively Drug Resistant

		Morphotype L n=439		Morphotype non L n=152		Analyse statistique	
		n	%	n	%	P-value	Significativité
Données démographiques	Sexe masculin	283	65%	94	62%	0,56	NS
Données cliniques	Présence de dispositif médical urinaire	218	50%	77	51%	0,83	NS
	Bactériémie à <i>P. aeruginosa</i> associée	34	15%	10	14%	0,87	NS
	Comorbidités > Score de Charlson (m ± s)	5,13 ± 3,22		5,06 ± 2,15		0,76	NS
	> Comorbidités liées à l'arbre urinaire	249	57%	70	46%	0,023	S
	Pathologies de l'arbre urinaire (PAU)	299	68%	92	61%	0,089	NS
	ECBU	297	68%	92	61%	0,11	NS
	> Dont positifs à <i>P. aeruginosa</i>	51	12%	21	14%	0,48	NS
	Antécédents Antibiothérapie	353	80%	104	68%	0,0023	S
	Antécédents Hospitalisation	392	89%	115	78%	3,33 x 10 ⁻⁵	S
	Antécédents Geste urologique	303	69%	102	67%		
	> Interventionnel	89	20%	15	10%	0,013	S
	> Explorateur	214	49%	87	57%		
Données phénotypiques en terme de sensibilité aux antibiotiques	Non sensibilité aux pénicillines	108	25%	43	28%	0,37	NS
	Non sensibilité aux céphalosporines	49	11%	29	19%	0,012	S
	Non sensibilité à l'aztréonam	82	19%	36	24%	0,18	NS
	Non sensibilité aux carbapénèmes	117	27%	43	28%	0,70	NS
	Non sensibilité aux aminosides	60	14%	33	22%	0,019	S
	Non sensibilité aux fluoroquinolones	141	32%	62	41%	0,052	NS
	Profils de résistance	Non-MDR	336	77%	108	71%	
	MDR	81	18%	31	20%	0,22	NS
	XDR	22	5%	13	9%		

Pénicillines : ticarcilline ± acide aclivulanique, pipéracilline ± tazobactam

Céphalosporines : ceftazidime, céfépime

Carbapénèmes : imipénème, méropénème

Aminosides : gentamicine, tobramycine, amikacine

Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine

II.3.2.2 Sensibilité aux antibiotiques

Parmi les 591 isolats, 444 (75%, identifiés chez 96 patients) étaient de phénotype Non-MDR. Parmi eux, 318 isolats (54% ; 71 patients) ne présentaient aucune résistance aux familles d'antibiotiques antipyocyaniques testées (phénotype sauvage [WT]), et 126 (21%) étaient résistants à une (77 isolats ; 25 patients) ou 2 (49 isolats ; 18 patients) familles d'antibiotiques. De plus, 112 isolats (19% ; 34 patients) étaient de phénotype MDR, résistants à 3 (53 isolats ; 15 patients), 4 (35 isolats ; 11 patients) ou 5 (24 isolats ; 8 patients) familles d'antibiotiques. Le taux d'isolats XDR était de 6% (35 isolats ; 10 patients) (Figure 23). Parmi les patients présentant un phénotype XDR, un patient présentait une souche de BLSE et deux patients une carbapénémase (caractéristiques confirmées par des tests de biologie moléculaire réalisés par le laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen).

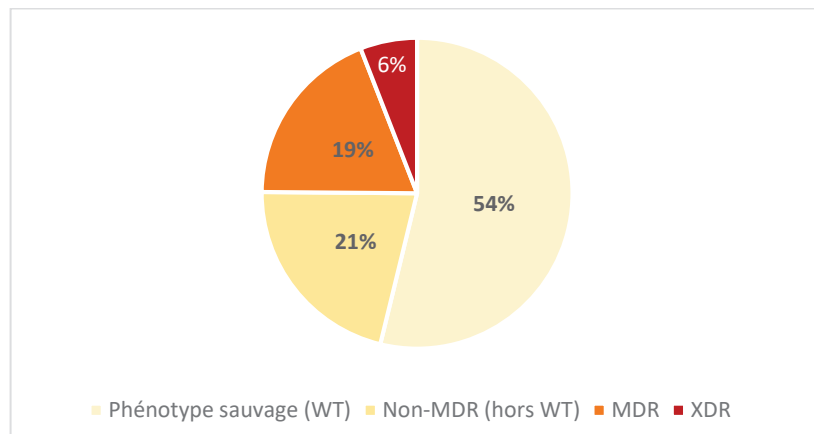


Figure 23 : Profils de résistance des isolats aux antibiotiques (%)

La résistance des isolats à une famille donnée variait de 13% (pour les céphalosporines) à 34% (pour les fluoroquinolones). Les familles d'antibiotiques les plus touchées par la résistance étaient les fluoroquinolones (203 isolats/591, 34%), les carbapénèmes (160/591, 27%) et les pénicillines (152/591, 26%) (Figure 26). Les fluoroquinolones et les carbapénèmes étaient également les familles les plus touchées par une résistance isolée des isolats (respectivement 40/591, 7% et 26/591, 4%).

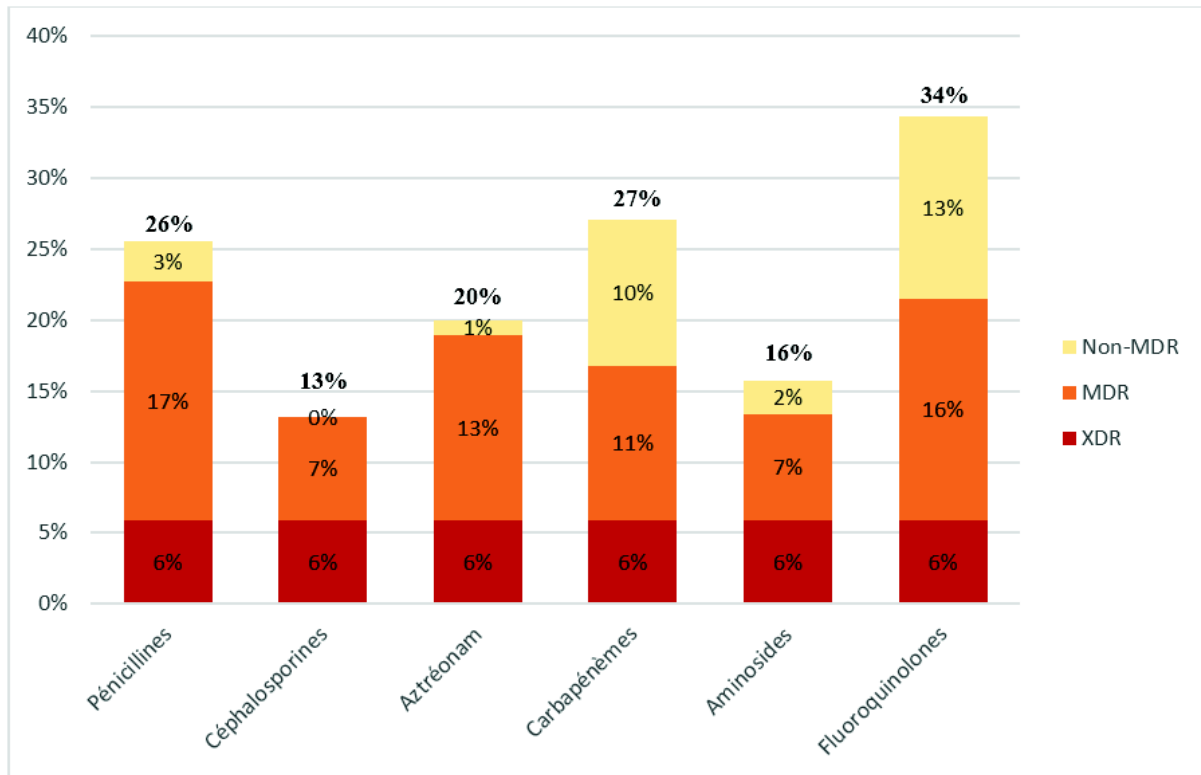


Figure 24 : Taux de résistance (%) des isolats aux différentes familles d'antibiotiques, global et selon le caractère Non-MDR, MDR ou XDR

Non-MDR : isolat sauvage ou résistant à 1 ou 2 familles d'antibiotiques ; MDR : *MultiDrug Resistant* ; XDR : *eXtensively Drug Resistant*

Analyse des antibiotypes selon le contexte clinique et le morphotype

La proportion d'isolats de caractère Non-MDR, MDR et XDR diffère significativement entre les isolats responsables d'IU et de BA ($P < 0.05$) (Tableau XV). Cette différence semble surtout associée aux caractères MDR et XDR puisque le nombre d'isolats de phénotype Non-MDR semble relativement similaire selon le contexte d'IU (143 isolats [72%] dont 112 isolats de phénotype WT [57%]) ou de BA (301 isolats [77%] dont 206 isolats de phénotype WT [52%]). En effet, les isolats de phénotype MDR sont majoritairement observés au cours d'IU, alors que les isolats XDR le sont préférentiellement lors de BA. Les différences de profils de résistance portent de façon significative sur les céphalosporines, l'aztréonam et les aminosides ($P < 0.05$).

Tableau XV : Répartition des profils de résistance et des antibiotypes selon le contexte d'IU ou de BA
MDR : MultiDrug Resistant ; XDR : eXtensively Drug Resistant

	IU n=198		BA n=393		Analyse statistique comparative		
	n	p	n	p	P-value	Significativité	
Profils de résistance	Non-MDR	143	72%	301	77%	0,011	S
	MDR	49	25%	64	16%		
	XDR	6	3%	28	7%		
Non sensibilité à une famille donnée	Pénicillines	56	28%	95	24%	0,28	NS
	Céphalosporines	36	18%	42	11%	0,011	S
	Aztréonam	50	25%	68	17%	0,022	S
	Carbapénèmes	53	27%	107	27%	0,91	NS
	Aminosides	15	8%	78	20%	0,00011	S
	Fluoroquinolones	62	31%	141	36%	0,27	NS

Pénicillines : ticarcilline ± acide aclivulanique, pipéracilline ± tazobactam

Céphalosporines : ceftazidime, céfépime

Carbapénèmes : imipénème, méropénème

Aminosides : gentamicine, tobramycine, amikacine

Fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine

Par ailleurs, la résistance des isolats aux antibiotiques est significativement corrélée à la présence de DMU ($P < 0.01$), aux comorbidités liées à l'arbre urinaire ($P = 0.001$) et aux antécédents d'ECBU ($P < 0.001$). Les isolats MDR et XDR semblaient par ailleurs être plus fréquemment retrouvés chez des patients ayant eu dans les 6 derniers mois un ECBU positif à *P. aeruginosa*, une antibiothérapie ou une hospitalisation. De plus, les isolats XDR semblaient majoritairement présents chez des patients de sexe masculin ($sex\ ratio = 2.88$) tandis que les isolats MDR étaient significativement plus fréquemment isolés chez des patients ayant subi un geste urologique (Tableau XVI).

Tableau XVI : Corrélation des profils de résistance aux antibiotiques des isolats avec les données démographiques et cliniques des patients

		Non-MDR n=444		MDR n=112		XDR n=35		Analyse statistique	
		n	%	n	%	n	%	P-value	Significativité
Données démographiques	Age (moyenne ± écart-type [minimale ; maximale])	66 ± 24 [1 mois ; 101]		61 ± 20 [15 ; 95]		54 ± 23 [22 ; 82]		/	/
	Sexe masculin	278	63%	73	65%	26	74%	0,36	NS
Données cliniques	Présence de dispositif médical urinaire	204	46%	68	61%	23	66%	0,0032	S
	Bactériémie à <i>P. aeruginosa</i> associée	39	19%	5	7%	0	0%	/	/
	Comorbidités > Score de Charlson (m ± s)	5,21 ± 3,05		5,04 ± 2,59		4,11 ± 3,26		0,16	NS
	> Comorbidités liées à l'arbre urinaire	221	50%	72	64%	26	74%	0,001	S
	Pathologies de l'arbre urinaire (PAU)	290	65%	80	71%	21	60%	0,35	NS
	ECBU	272	61%	86	77%	31	89%	0,00012	S
	> Dont positifs à <i>P. aeruginosa</i>	36	8%	26	23%	10	29%	/	/
	Antécédents Antibiothérapie	312	70%	110	98%	35	100%	/	/
	Antécédents Hospitalisation dans les 6 mois	368	83%	104	93%	35	100%	/	/
	Geste urologique	291	66%	90	80%	24	69%	0,035	S
> Interventionnel	79	18%	20	18%	5	14%			
> Explorateur	212	48%	70	63%	19	54%			

Le nombre de prescriptions d'antibiotiques durant les 6 mois précédant l'ECBU est proportionnel au nombre de résistances des isolats urinaires (Figure 27). Les isolats MDR et XDR ont été identifiés chez des patients ayant reçu significativement plus de familles d'antibiotiques différentes. En effet, les isolats Non-MDR ont été observés chez des patients ayant reçu en moyenne 1.6 familles d'antibiotiques durant les 6 mois précédant l'ECBU, contre 2.6 pour les isolats MDR et 3.5 pour les isolats XDR ($P < 0.05$). Dans un contexte de BA, les isolats XDR étaient détectés chez les patients ayant reçu le plus de familles d'antibiotiques différentes dans les 6 mois précédant l'ECBU.

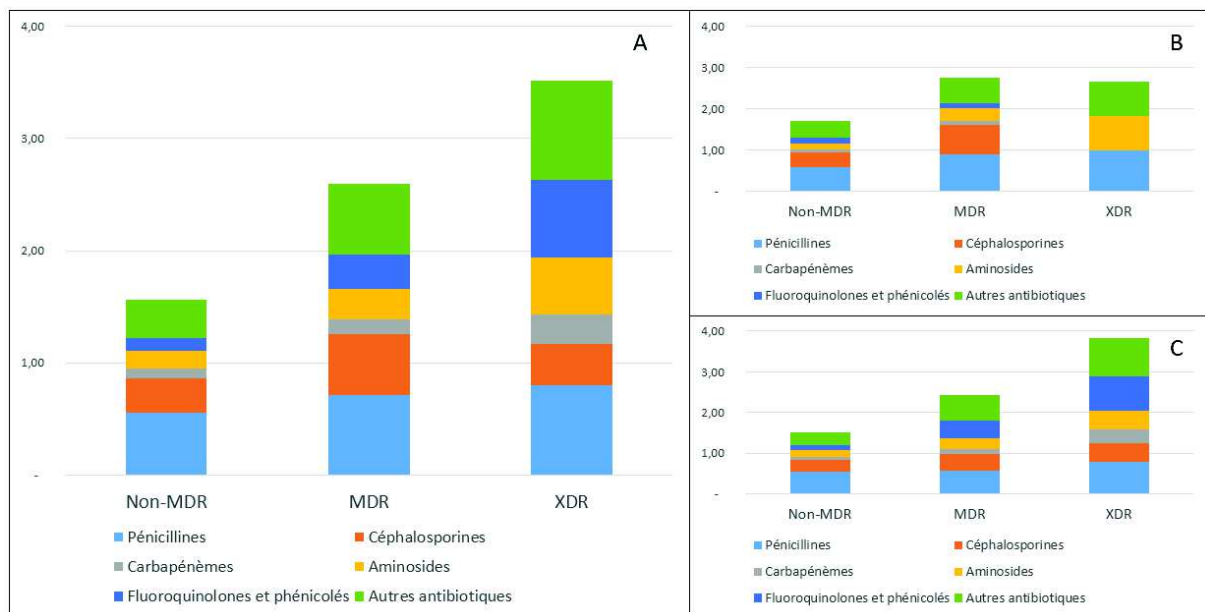


Figure 25 : Nombre moyen de familles d'antibiotiques prescrites par isolat selon son caractère Non-MDR, MDR et XDR
A : Population globale ; B : Contexte d'IU ; C : Contexte de BA

II.3.3 Diversité phénotypique intra-ECBU selon le contexte clinique

Sur les 120 patients inclus, 28 (23%) ont présenté une diversité intra-ECBU en termes de morphotypes (L, SCV, M, dissociation). Cette diversité morphologique semblait majoritairement retrouvée chez les patients de sexe masculin (20/77 patients, 26%), et plutôt chez les patients présentant une BA (19/80 patients, 24% contre 9/40, 22.5% chez les patients présentant une IU), sans différence significative ($P>0.05$) (Tableau XVII).

Tableau XVII : Diversité morphotypique observée au sein de chaque ECBU, selon la population étudiée
n = nombre de patients, % = fréquence, $P = P\text{-value}$

Population étudiée			Diversité morphotypique			
			n total	n	%	$P\text{-value}$
Population globale			120	28	23%	
Selon le tableau clinique	IU	40	9	22.5%	$P = 0.88$	
	BA	80	19	23.8%		
Selon le sexe	Masculin	77	20	26%	$P = 0.36$	
	Féminin	43	8	19%		

Parmi les 120 patients, 35 (28%) présentaient une diversité au sein de leur prélèvement en termes de sensibilité aux antibiotiques. A l'inverse de la diversité morphotypique, cette diversité semblait légèrement plus élevée pour les patients présentant une IU (12/40, 30%) ou de sexe féminin (13/43, 30%), mais toujours sans différence significative ($P>0.05$) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Diversité des isolats au sein d'un même ECBU en termes de sensibilité aux antibiotiques, selon la population étudiée
n = nombre de patients, % = fréquence, $P = P\text{-value}$

Population étudiée			Diversité des antibiogrammes			
			n total	n	%	$P\text{-value}$
Population globale			120	35	28%	
Selon le tableau clinique	IU	40	12	30%	$P = 0.89$	
	BA	80	23	29%		
Selon le sexe	Masculin	77	22	29%	$P = 0.85$	
	Féminin	43	13	30%		

La diversité en termes de sensibilité aux antibiotiques pour les 5 isolats de l'ECBU repose sur des différences d'antibiotype ou sur un coefficient de variation (supérieur à 20%) pour un ou plusieurs antibiotiques pour des isolats de même antibiotype. Pour 9% des patients (n=11), deux profils de résistance distincts existaient parmi les 5 isolats de l'ECBU (en rouge

dans le tableau XIX). Pour les 24 autres patients, la catégorisation en phénotype Non-MDR, MDR et XDR des 5 isolats était semblable.

Tableau XIX : Profils de résistance différents au sein d'un même ECBU pour 35 patients

Profils de résistance	n(patients)	Pourcentage
Non-MDR - Non-MDR	18	15%
Non-MDR - MDR	7	6%
Non-MDR - XDR	1	1%
MDR - MDR	5	4%
MDR - XDR	3	3%
XDR - XDR	1	1%

Sur les 28 patients pour lesquels une diversité morphotypique a été observée pour les 5 isolats, une diversité en termes de sensibilité aux antibiotiques a été associée pour 15 d'entre eux (12.5% des patients). La probabilité d'avoir une diversité intra-ECBU en termes de sensibilité aux antibiotiques sachant qu'il existait une diversité morphologique est de 54%.

II.4 DISCUSSION

II.4.1 Objectifs du travail ; forces et limites de la méthodologie

Les objectifs de ce travail étaient de décrire et comparer les caractéristiques des patients ayant présenté une IU ou une BA à *P. aeruginosa* entre 2016 et 2018 au CHU de Rouen et d'étudier la diversité phénotypique des isolats correspondants. En effet, l'analyse des données de la littérature révèle quelques facteurs de risque d'IU à *P. aeruginosa*, mais peu d'études comparent les patients infectés et colonisés (Ledizet et al. 2012).

Ce travail a le mérite de reposer sur une collection prospective d'isolats urinaires mais aussi d'avoir recherché et caractérisé la diversité phénotypique des isolats intra-ECBU, démarche originale dans le domaine des IU ou BA à *P. aeruginosa*.

Nous avons sélectionné les 40 premiers patients présentant une IU et les 80 premiers patients présentant une BA. Ce ratio d'1/3 d'IU et 2/3 de BA a été choisi car le nombre de patients infectés s'est révélé au cours de l'étude plus faible que celui des patients colonisés et par ailleurs il permettait de valider la normalité de distribution des facteurs étudiés (taille de l'échantillon $n \geq 30$, conditions d'applications des tests respectées) et ainsi de réaliser des statistiques à l'aide de tests paramétriques, plus fiables que des tests non paramétriques.

Notre objectif étant de comparer les caractéristiques cliniques associées aux IU et aux BA et d'identifier d'éventuels facteurs de risque de développement d'une IU (présence de DMU, antibiothérapie préalable...), cette approche 1/3 d'IU et 2/3 de BA pouvait par ailleurs permettre à cette étude de s'apparenter à une enquête épidémiologique « Cas-Témoin » d'inclusion dite incidente, où l'inclusion des patients est effectuée au fur et à mesure de l'étude. La particularité repose ici malgré tout sur le fait que les témoins pourraient à tout moment devenir des cas.

Notre étude présentait plusieurs limites, en particulier sur son volet clinique. Il s'agit d'une étude monocentrique, qui peut ne pas refléter l'épidémiologie des IU et BA à *P. aeruginosa* dans d'autres établissements. Par contre, le recueil purement hospitalier des isolats n'est pas un écueil de l'étude, *P. aeruginosa* n'étant pas l'une des principales étiologies des IU communautaires (SPILF 2015; Flores-Mireles et al. 2015; Djordjevic et al. 2013).

Nous avons recueilli les données cliniques des patients de façon prospective, en même temps que l'inclusion des ECBU. Cependant, il a été nécessaire de confirmer ces données de façon rétrospective pour valider formellement le diagnostic d'IU ou de BA. Cette démarche a pu impacter l'exhaustivité des informations recueillies. Par ailleurs, le fait de faire reposer la

définition d'IU ou de BA sur la seule décision du médecin ayant pris en charge le patient et non sur des critères clinico-biologiques définis, objectifs et homogènes peut être critiqué. Compte-tenu du nombre de services concernés et de la difficulté à définir les critères d'IU à *P. aeruginosa* (SF2H, SPILF, et AFU 2015), il n'a pas été possible de mettre en place un dialogue clinico-biologique en temps réel pour établir le diagnostic sur des critères consensuels. De plus, certains patients, sortis de l'hôpital au moment du rendu des résultats bactériologiques, ont pu de ce fait être classés dans les BA à tort.

Enfin, la diversité des isolats n'a été étudiée dans ce travail que sur deux volets phénotypiques (morphotypes et antibiotypes). Une comparaison de la capacité des isolats à former du biofilm (contribuant à explorer leur implantation dans l'arbre urinaire) ou l'étude de leur génotype, en particulier de leur arsenal en gènes codant des facteurs de virulence, pourraient compléter leur description.

II.4.2 Données cliniques des patients

Alors que les IU communautaires touchent majoritairement des femmes jeunes (Bergogne-Bérézin 2008), *P. aeruginosa* était significativement responsable d'IU chez l'homme (78% des cas). Le sexe masculin a déjà été décrit dans la littérature comme un facteur de risque d'IU à *P. aeruginosa* (Djordjevic et al. 2013). Ce taux d'IU à *P. aeruginosa* chez l'homme varie selon les études de 51% (Lamas Ferreiro et al. 2017) à 63% (Pobiega et al. 2015). Les patients de notre étude avaient un âge moyen de 62 ans, inférieur à celui de l'étude menée par Lamas-Ferreiro et al. (75 ans) (Lamas Ferreiro et al. 2017). Cette différence peut notamment s'expliquer par l'inclusion au sein de notre étude de 6 patients mineurs, hospitalisés en pédiatrie ou néonatalogie. Dans la majorité des cas, *P. aeruginosa* est donc responsable d'IU chez des hommes âgés, probablement en lien avec des troubles prostatiques pouvant altérer la fonction urinaire et conduire à la pose de cathéter urinaire au cours de leur vie (Pobiega et al. 2014; Djordjevic et al. 2013; Venier et al. 2012). Ceci explique la proportion élevée d'IUAS dans les IU à *P. aeruginosa* (Djordjevic et al. 2013), 77.5% dans notre étude.

Dans la littérature comme dans notre étude, le diabète a été identifié comme facteur de risque d'IU à *P. aeruginosa* (Ledizet et al. 2012), les patients infectés étant significativement plus atteints de diabète que les patients colonisés. Cette pathologie n'est plus classée comme

un facteur de complication des IU car elle n'est pas associée à un pronostic plus défavorable (SPILF 2015). Les patients atteints de diabète ont plus fréquemment des IU du fait d'une altération du système immunitaire, entraînant un taux de cytokines vésicales plus faible et donc une sensibilité supérieure aux infections. Une seconde hypothèse serait que la forte concentration de glucose vésical favoriserait la croissance bactérienne dans le tractus urinaire (Zoppini et al. 2018; Sewify et al. 2016).

Une bactériémie associée à l'IU à *P. aeruginosa* était significativement plus fréquente chez les patients infectés que colonisés ($P < 0.01$). Lors d'infections, notamment aiguës, les bactéries expriment des facteurs de virulence favorisant la dissémination et l'invasion tissulaire (flagelle, SST2, SST3, ETA) (Coggan et Wolfgang 2012; Moradali, Ghods, et Rehm 2017), qui pourraient expliquer cette différence significative.

D'autres facteurs de risque d'IU, et notamment d'IUAS, ont été recensés dans la littérature, tels qu'une PAU, une IU dans l'année précédente, une antibiothérapie durant les 3 mois précédant l'IU ou encore une hospitalisation dans les 6 mois précédant l'IU (Wagenlehner et al. 2012). Ces facteurs ont largement été identifiés chez les patients inclus dans notre étude. Près de 70% avaient une PAU ou un antécédent d'ECBU ou de geste urologique, 78% avaient reçu une antibiothérapie dans les 6 derniers mois et 86% avaient été hospitalisés durant les 6 mois précédant l'ECBU. En revanche, ces facteurs n'étaient pas significativement plus fréquemment observés chez les patients infectés que colonisés. Une hypothèse pourrait être que les « témoins » de notre étude (patients colonisés) peuvent à tout moment devenir des « cas » (patients infectés), voire inversement, les patients infectés pouvant rester colonisés à *P. aeruginosa* plusieurs mois. Ces facteurs semblent donc être associés au développement de *P. aeruginosa* au sein du tractus urinaire, sans spécifiquement favoriser le développement d'une IU.

Le score de Charlson, qui estime la probabilité de mortalité selon les comorbidités des patients, était élevé (4.9 ± 2.4 dans un contexte d'IU), le risque de mortalité à 30 jours étant significativement supérieur lorsque le score de Charlson est supérieur à 3 (Lamas Ferreiro et al. 2017). Ce taux était supérieur aux données rapportées par d'autres études chez des patients atteints d'IU (3.6 ± 2.5) (Lamas Ferreiro et al. 2017) ou d'infections pulmonaires (4.3 ± 1.5) (Gallego et al. 2014) à *P. aeruginosa*.

La BA est à différencier de l'IU car la prise en charge thérapeutique diffère. Cependant, la distinction entre les deux n'est pas toujours évidente (SF2H, SPILF, et AFU 2015; SPILF 2015). Il existe peu de données dans la littérature sur la BA à *P. aeruginosa* en dehors de généralités toute espèce bactérienne confondue (Nicolle 2014) ou de la description de la prise en charge des BA chez la femme enceinte (SPILF 2015) ou préalablement à une chirurgie urologique (SF2H, SPILF, et AFU 2015). De façon générale, l'incidence de la BA augmente avec l'âge (SPILF 2015), comme observé dans notre étude avec un âge moyen de 65 ans.

Le principal facteur de risque de BA décrit dans la littérature est la présence, mais également la durée de pose, d'un DMU (Nicolle 2014). Cependant, la présence de DMU favorisant également le développement d'IU (Wagenlehner et al. 2012), cet item n'a pas permis de différencier les patients infectés et colonisés, dont la moitié était porteurs de DMU.

Les données biologiques (protéine réactive C, taux de leucocytes, etc.) n'ont pas été présentées car les données disponibles étaient très diverses selon les patients et difficiles à analyser et interpréter de façon statistique. Cependant, elles pourraient apporter des informations supplémentaires intéressantes pour mieux comprendre la physiopathologie du développement de *P. aeruginosa* au niveau urinaire.

Ainsi, *P. aeruginosa* est-il un micro-organisme qui colonise et infecte préférentiellement le tractus urinaire de patients de sexe masculin atteints de PAU, de diabète et porteurs de DMU.

II.4.3 Caractérisation morphotypique des isolats

P. aeruginosa est connu pour la diversité de ses colonies, en lien avec des adaptations phénotypiques ou génotypiques lors d'infections chroniques ou sur dispositifs médicaux.

Un des objectifs de ce travail a, dans ce contexte, consisté à savoir si, au niveau urinaire, les IU ou BA pouvaient également être polyclonales d'un point de vue phénotypique, l'un des clones pouvant posséder des capacités d'adaptation lui permettant de s'établir et d'infecter l'hôte.

Dans un premier temps, il nous a fallu valider les morphotypes des colonies décrits lors du recueil des isolats. Deux milieux (TS et CPSE) ont donc été utilisés en parallèle lors de la décongélation des isolats afin d'identifier les morphotypes et de les confirmer lors d'un ré-isolement systématique. Quatre catégories de morphotypes ont donc été répertoriées, y compris le morphotype D, caractérisé par des colonies dissociées quel que soit le milieu et le nombre de subcultures.

Bien que ces dernières années les souches SCV, M et D aient été de plus en plus décrites dans la littérature (Pesttrak et al. 2018; Malone 2015; Wiens et al. 2014; Zierdt et Schmidt 1964), le morphotype des colonies le plus fréquent est le morphotype L (Kirisits et al. 2005), comme cela a été observé lors de notre étude (74%), que les isolats aient été collectés dans un contexte d'IU ou de BA.

De façon surprenante, dans notre étude, les isolats de morphotype L semblaient retrouvés préférentiellement chez des patients ayant significativement plus de PAU, d'antécédents d'hospitalisation, de comorbidités liées à l'arbre urinaire, d'antécédents d'antibiothérapie ou de gestes urologiques que les isolats non L.

Cela diffère de plusieurs études de la littérature selon lesquelles ce sont des colonies de morphotypes SCV qui sont observés chez des patients débilisés. Plusieurs études ont ainsi montré que les patients présentant une infection respiratoire à *P. aeruginosa* de morphotype SCV avaient une fonction pulmonaire plus altérée (volume expiratoire maximal diminué) (Malone 2015; Rohde 1999). Ces variants morphotypiques sont caractérisés par une capacité accrue à adhérer aux cellules de l'hôte et à produire du biofilm en lien avec une forte production d'exopolysaccharides (Evans 2015). Ces données témoignent de leur adaptation aux changements physiologiques et contribuent à leur implication dans les infections chroniques par échappement aux systèmes de défense de l'hôte (réponse immunitaire innée) et aux traitements antibiotiques (Malone 2015; Häußler 2004). Tielen et son équipe (Tielen et al. 2014) ont mis en évidence que ces variants SCV pouvaient également être isolés lors d'IU, démontrant

ainsi l'adaptation possible de *P. aeruginosa* à ce tractus. Dans notre étude, les variants SCV représentaient 21% des morphotypes de *P. aeruginosa*.

Les colonies M sont liées à une forte production d'alginate du fait d'une mutation du gène *muc* (Déziel, Comeau, et Villemur 2001; Wiens et al. 2014). Cette adaptation marque souvent l'évolution vers une infection chronique chez les patients atteints de CF (Lipuma 2010; Tai et al. 2015). Les isolats M forment également plus de biofilm que les souches parentales non M par production d'exopolysaccharides, notamment dans des conditions pauvres en fer (Wiens et al. 2014). Ils sont de ce fait eux aussi associés aux infections chroniques (Rivera et Nicotra 1982; Quigley et al. 2015; Govan et Deretic 1996). Ce phénotype s'est révélé mineur dans notre travail puisqu'observé seulement chez 4 des 120 patients inclus.

Le morphotype D est moins fréquemment décrit dans la littérature (Zierdt et Schmidt 1964; Sheehan, Janda, et Bottone 1982) ; ces isolats n'ont été recueillis que chez 4 patients.

Ces mécanismes d'adaptation se traduisent par la coexistence de plusieurs souches ou lignées adaptées au sein de l'arbre respiratoire des patients atteints de CF (Didelot et al. 2016). Cependant, les infections chroniques sont majoritairement causées par une souche unique, majoritairement de morphotype L, possédant des capacités d'adaptation, en conjonction avec des facteurs favorisant (immunosuppression, dispositif médical, etc.) (Lipuma 2010; Parkins, Somayaji, et Waters 2018).

Les patients présentant une IU ou une BA à *P. aeruginosa*, du fait de leurs antécédents de PAU ou de chirurgie urologique, possèdent probablement un arbre urinaire « remanié » facilitant l'implantation de bactéries opportunistes comme *P. aeruginosa*, sans que cela ne nécessite d'adaptation phénotypique ou génotypique importante.

Ainsi, les isolats de divers morphotypes peuvent coloniser et infecter le tractus urinaire. Bien que nos données diffèrent de la littérature, les isolats de morphotype L étaient principalement observés chez des patients ayant significativement plus de troubles urinaires que les isolats non-L.

II.4.4 Sensibilité des isolats aux antibiotiques

Peu de chiffres recensent le taux de résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* dans les urines. Aussi, nos résultats seront-ils comparés aux données d'études concernant des souches de *P. aeruginosa* isolées d'infections diverses (infections pulmonaires et bactériémies principalement).

Le taux d'isolats de phénotype sauvage (54%, taux comparable pour les isolats d'IU et de BA) était inférieur au taux de 69.2% recensé au niveau européen pour des isolats invasifs de *P. aeruginosa* (ecdc 2018).

Comme le montrent les données européennes d'antibiorésistance dans les infections invasives (4.6 % de résistance aux carbapénèmes, 4.1% de résistance aux fluoroquinolones) (ecdc 2018), les deux familles d'antibiotiques les plus touchées par une résistance isolée étaient les carbapénèmes et les fluoroquinolones.

Dans un contexte d'IU, le taux de résistance aux fluoroquinolones (31%) était supérieur aux données nationales pour la ciprofloxacine, la résistance à la ciprofloxacine variant de 16.2% (Réseau REUSSIR, tous prélèvements confondus, 2017) à 17.8% (Réseau Microbiologistes du Nord Pas-de-Calais, 32.7% d'isolats urinaires, 2016) (ONERBA 2018) ou encore aux données européennes (20.3% d'isolats invasifs résistants aux fluoroquinolones, 2017) (ecdc 2018). Le taux de résistance aux céphalosporines (18%) était relativement similaire en revanche aux données françaises qui recensent une résistance à la ceftazidime variant de 14.4% (Réseau REUSSIR, 2017) à 15.9% (Réseau Microbiologistes du Nord Pas-de-Calais, 2016) (ONERBA 2018) ou encore aux données européennes (14.7% d'isolats invasifs résistants à la ceftazidime, données 2017) (ecdc 2018).

Globalement, le taux de résistance aux antibiotiques des isolats urinaires de notre étude est comparable aux chiffres des rares études sur les souches urinaires (Narten et al. 2012; Abbas, El-Ganiny, et Kamel 2018) mais supérieur aux données de résistance de *P. aeruginosa* dans des études internationales qui ne distinguent pas les urines des autres prélèvements.

La résistance des isolats aux antibiotiques n'a pas pu être interprétée selon le mécanisme de résistance (surproduction d'AmpC, surexpression de la pompe d'efflux MexAB-OprM, production de pénicillinase, etc.) car *P. aeruginosa* exprime souvent de multiples mécanismes de résistance de façon simultanée, qui sont alors difficiles à distinguer de façon formelle en l'absence de tests de biologie moléculaire. Cependant, un isolat producteur de BLSE

(correspondant à une BA) et deux isolats producteurs de carbapénémase (l'un collecté dans un contexte d'IU et l'autre lors d'une BA) ont été identifiés.

Le taux d'isolats multirésistants aux antibiotiques responsables d'IU (25% MDR et 3% XDR) est supérieur au taux européen de 13.3% d'isolats invasifs ayant une résistance combinée (résistance à au moins 3 groupes d'antibiotiques parmi pipéracilline±tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes), dont 3.9% d'isolats résistants à tous les antibiotiques étudiés ([ecdc 2018](#)). Ce pourcentage de résistance est en revanche comparable à celui rapporté par l'équipe allemande de Narten et *al.*, qui avait trouvé 19% d'isolats urinaires de *P. aeruginosa* de phénotype MDR parmi 32 souches isolées d'IU aiguës ou chroniques ([Narten et al. 2012](#)).

Plusieurs facteurs associés à l'antibiorésistance ont été mis en évidence dans notre étude. Le nombre de familles d'antibiotiques prescrites en amont de l'ECBU analysé dans l'étude était directement corrélé au phénotype Non-MDR, MDR et XDR de l'isolat. En effet, les patients pour lesquels des isolats MDR ou XDR ont été identifiés avaient reçu plus de familles d'antibiotiques durant les 6 mois précédant l'ECBU.

Le taux d'isolats MDR était significativement supérieur dans un contexte d'IU alors que le taux d'isolats XDR était significativement supérieur dans un contexte de BA ($P<0.05$). Cette différence peut s'expliquer par le fait que les isolats les plus soumis à une pression antibiotique dans les mois précédant l'épisode analysé étaient les isolats MDR chez les patients infectés et les isolats XDR chez les patients colonisés. De plus, l'antibiorésistance des isolats a été décrite dans la littérature comme inversement proportionnelle à la virulence ([Sánchez-Diener et al. 2017](#)), du fait du coût biologique pour la bactérie qu'entraîne l'acquisition de mécanismes de résistance (surproduction de céphalosporinase, surexpression des pompes d'efflux ou encore acquisition d'enzymes inactivatrices des antibiotiques).

La présence de DMU a également été identifiée comme associée à l'antibiorésistance ($P<0.01$). Cette surface abiotique étrangère qu'est le DMU est propice à la formation de biofilm, qui grâce à sa matrice et ses propriétés physico-chimiques, limite la diffusion des antibiotiques et peut contribuer à la sélection de mutants résistants ([Lebeaux, Ghigo, et Beloin 2014](#)). Par ailleurs, les isolats de phénotype XDR étaient significativement plus fréquemment retrouvés chez des patients de sexe masculin, probablement en lien avec des pathologies prostatiques nécessitant l'utilisation de DMU.

D'autres facteurs de risque d'antibiorésistance ont été mis en évidence : les comorbidités liées à l'arbre urinaire ou les antécédents d'ECBU (notamment positifs à *P. aeruginosa*). Une hypothèse pour expliquer ces facteurs serait que les patients ayant des comorbidités liées à l'arbre urinaire seraient plus souvent traités par une antibiothérapie curative ou préventive. C'est le cas notamment des patients greffés qui, une fois mis sous immunosuppresseurs, reçoivent un traitement au long cours par cotrimoxazole en prévention des pneumocystoses ([Haute Autorité de Santé 2007](#)).

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude WP5 « Rescuing » menée par le projet COMBACTE-MAGNET ([Pujol 2017](#)), qui est une étude observationnelle rétrospective ayant porté sur les patients hospitalisés atteints d'IU compliquées dans les pays où la prévalence des bactéries à Gram négatif multirésistantes est élevée. L'analyse a porté sur 1 148 isolats collectés lors de 1006 ECBU (dont 97 [8%] étaient causés par *P. aeruginosa*), afin de corrélérer les données d'antibiorésistance aux données cliniques des patients. Elle a permis de définir des facteurs de risque semblables d'IU causées par des germes multirésistants aux antibiotiques : le genre masculin, une PAU et la présence de DMU.

Enfin, des facteurs microbiologiques peuvent être associés à la résistance aux antibiotiques. En effet, les isolats Non-L étaient significativement plus résistants aux antibiotiques (céphalosporines, aminosides). De telles données s'expliquent par le fait que ces variants se sont adaptés aux pressions environnementales et produisent plus de biofilm que les isolats L ([Malone 2015](#); [Wiens et al. 2014](#)), bénéficiant ainsi d'une protection face aux pressions antibiotiques.

Au total, le taux de résistance des isolats urinaires de *P. aeruginosa* est plus élevé que ceux des données françaises ou européennes, tous prélèvements confondus. Deux facteurs principaux semblent associés à l'antibiorésistance : la prise d'antibiotiques et la présence d'un DMU.

II.4.5 Diversité entre les isolats d'un même prélèvement urinaire

P. aeruginosa possède une grande diversité phénotypique ; cette diversité pouvant exister entre les isolats d'un même patient au sein d'un prélèvement ou au cours du temps. Elle a été étudiée principalement chez les patients atteints de CF. Riddeberg et al. (Ridderberg et al. 2016) ont par exemple étudié 170 isolats respiratoires de *P. aeruginosa* prélevés chez 24 patients. Un patient était colonisé par une souche dominante, bien qu'une souche intermittente ait été détectée lors d'un prélèvement. En revanche, jusqu'à 4 souches différentes ont été détectées chez un second patient lors de 6 prélèvements. Bianconi et al. (Bianconi et al. 2018) ont, quant à eux, mis en évidence jusqu'à 15 profils de résistance différents pour les 40 isolats collectés au cours de 8 années chez un patient atteint de CF.

Cette diversité a également été observée pour les isolats urinaires dans notre étude mais sans corrélation avec le tableau clinique d'IU ou de BA. Ces données confirment l'importance de tester en routine plusieurs colonies lors de l'étude de la sensibilité des isolats aux antibiotiques, mais il faut garder à l'esprit que la morphologie des colonies n'est prédictive des variations d'antibiotype que dans environ 1 cas sur 2 (46%).

La diversité phénotypique est importante entre les isolats, pour un patient donné. Plusieurs isolats phénotypiquement distincts semblent donc pouvoir coloniser ou infecter le tractus urinaire. La caractérisation d'isolats séquentiels collectés chez un patient sur une période prolongée permettrait d'investiguer leurs capacités d'adaptation à l'origine du développement de l'infection urinaire.

CONCLUSION

Pseudomonas aeruginosa, pathogène opportuniste, colonise ou infecte le tractus urinaire de patients âgés, présentant des comorbidités ou pathologies de l'arbre urinaire, précédemment hospitalisés et traités par antibiothérapie. Trois données cliniques étaient significativement plus représentées chez les patients infectés à *P. aeruginosa* : le sexe masculin, le taux de bactériémie associée et le diabète.

Les populations de *P. aeruginosa* coexistant au sein du tractus urinaire sont phénotypiquement diverses. Cette diversité, notamment en termes de résistance aux antibiotiques, apporte un avantage sélectif à cette espèce, lui permettant de survivre et de s'adapter aux différentes pressions environnementales.

Une étude génotypique des isolats urinaires de *P. aeruginosa*, par MLST ou NGS, apporterait un nouvel éclairage quant à l'émergence de clones spécifiques particulièrement adaptés au tractus urinaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbas, H.A., El-Ganiny, A.M., Kamel, H.A., 2018. Phenotypic and genotypic detection of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections. *Afr. Health Sci.* 18, 11–21. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i1.3>
- Abdouchakour, F., Dupont, C., Grau, D., Aujoulat, F., Mournetas, P., Marchandin, H., et al., 2015. *Pseudomonas aeruginosa* and *Achromobacter* sp. clonal selection leads to successive waves of contamination of water in dental care units. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 7509–7524. <https://doi.org/10.1128/AEM.01279-15>
- AFU, 2011a. « Cancer du rein ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2011/cancer-rein/main_0.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, 2011b. « Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) ou adénome prostatique ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2011/hypertrophie-prostatique/main_0.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, 2011c. « Reflux vésico-rénal ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2011/reflux-vesico-renal/main_0.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, 2011d. « Tumeurs de la vessie ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2011/tumeurs-vessie/main_0.pdf, consulté le 12 décembre 2018.
- AFU, 2011e. « Vessie neurologique ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2011/vessie-neurologique/main_0.pdf, consulté le 12 décembre 2018.
- AFU, 2012a. « Dérivation urinaire externe type Bricker ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2012/bricker-cystectomie/bricker-cystectomie_1.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, 2012b. « Néphrostomie ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2012/nephrostomie/nephrostomie_1.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, 2016. « Cathétérisme sus-pubien ». <https://www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/catheterisme-sus-pubien.html>, consulté le 5 juillet 2018.

- AFU, « Hyperplasie Bénigne de la Prostate (HBP) : prévalence en médecine générale et attitude pratique des médecins généralistes français. Résultats d'une étude réalisée auprès de 17.953 patients ». Urofrance. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/hyperplasie-benigne-de-la-prostate-hbp-prevalence-en-medecinegenerale-et-attitude-pratique.html>, consulté le 3 octobre 2018.
- AFU, « Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte ». Urofrance. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/infections-urinaires.html>, consulté le 6 juillet 2018.
- AFU, « Intérêt de l'auto-sondage en cas de rétention urinaire ». Urofrance. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/interet-de-lauto-sondage-en-cas-de-retention-urinaire.html>, consulté le 3 octobre 2018.
- AFU, « Lithiase urinaire ». Urofrance. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/lithiase-urinaire.html>, consulté le 3 octobre 2018.
- AFU, « Pose d'une sonde double J ou sonde JJ ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2010/FI-2010-00040001-3/TEXF-FI-2010-00040001-3_0.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- AFU, « Transplantation rénale ». https://www.urofrance.org/sites/default/files/fileadmin/documents/data/FI/2010/FI-2010-00060001-3/TEXF-FI-2010-00060001-3_0.pdf, consulté le 5 juillet 2018.
- Agence de la biomédecine, 2016. « Greffe rénale ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>, consulté le 3 octobre 2018.
- Aguilar-Rodea, P., Zúñiga, G., Rodríguez-Espino, B.A., Cervantes, A.L.O., Arroyo, A.E.G., Moreno-Espinosa, S., et al., 2017. Identification of extensive drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains: New clone ST1725 and high-risk clone ST233. PLOS ONE 12, e0172882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172882>
- Bala, A., Chhibber, S., Harjai, K., 2014. *Pseudomonas* quinolone signalling system: a component of quorum sensing cascade is a crucial player in the acute urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Int. J. Med. Microbiol. IJMM 304, 1199–1208. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.08.013>

- Balasubramanian, D., Schneper, L., Kumari, H., Mathee, K., 2013. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Nucleic Acids Res.* 41, 1–20. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1039>
- Ben Haj Khalifa, A., Moissenet, D., Vu Thien, H., Khedher, M., 2011. Virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and modes of regulation. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 69, 393–403. <https://doi.org/10.1684/abc.2011.0589>
- Bergogne-Bérézin, E., 2008. Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations. *Prog. En Urol. - FMC* 18, F11–F14. [https://doi.org/10.1016/S1761-676X\(08\)71465-2](https://doi.org/10.1016/S1761-676X(08)71465-2)
- Berka, R.M., Gray, G.L., Vasil, M.L., 1981. Studies of phospholipase C (heat-labile hemolysin) in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 34, 1071–1074.
- Berrazeg, M., Jeannot, K., Ntsogo Enguéné, V.Y., Broutin, I., Loeffert, S., Fournier, D., Plésiat, P., 2015. Mutations in β -Lactamase AmpC Increase Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59, 6248–6255. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-15>
- Bianconi, I., D’Arcangelo, S., Esposito, A., Benedet, M., Piffer, E., Dinnella, G., et al., 2018. Persistence and Microevolution of *Pseudomonas aeruginosa* in the Cystic Fibrosis Lung: A Single-Patient Longitudinal Genomic Study. *Front. Microbiol.* 9, 3242. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03242>
- Botelho, J., Grosso, F., Peixe, L., 2018. Unravelling the genome of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate belonging to the high-risk clone ST235 reveals an integrative conjugative element housing a blaGES-6 carbapenemase. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 77–83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx337>
- Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., et al., 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 48, 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
- Bradbury, R., W Reid, D., C Champion, A., 2014. Urease production as a marker of virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Br. J. Biomed. Sci.* 71, 175–7. <https://doi.org/10.1080/09674845.2014.11978060>
- Caballero, J.D., Clark, S.T., Coburn, B., Zhang, Y., Wang, P.W., Donaldson, S.L., et al., 2015. Selective Sweeps and Parallel Pathoadaptation Drive *Pseudomonas aeruginosa* Evolution in the Cystic Fibrosis Lung. *mBio* 6, e00981-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00981-15>

- Cabot, G., López-Causapé, C., Ocampo-Sosa, A.A., Sommer, L.M., Domínguez, M.Á., Zamorano, L., et al., 2016a. Deciphering the Resistome of the Widespread *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 175 International High-Risk Clone through Whole-Genome Sequencing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 7415–7423. <https://doi.org/10.1128/AAC.01720-16>
- Cabot, G., Zamorano, L., Moyà, B., Juan, C., Navas, A., Blázquez, J., Oliver, A., 2016b. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 1767–1778. <https://doi.org/10.1128/AAC.02676-15>
- CASFM/EUCAST, 2017. Tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres critiques des zones d'inhibition - *Pseudomonas aeruginosa*, in: Comité de l'antibiogramme de La Société Française de Microbiologie - Recommandations 2017 V.2.0 Mai. Société Française de Microbiologie, pp. 46–49, consulté le 22 février 2018.
- CDC, 2013. Antibiotic resistance threats in the United States. Center for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> consulté le 9 avril 2018.
- CDC, Healthcare-associated Infections - Catheter-associated Urinary Tract Infections. Cent. Dis. Control Prev. https://www.cdc.gov/hai/ca_uti/uti.html, consulté le 2 juillet 2018.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383.
- Cheng, K., Smyth, R.L., Govan, J.R., Doherty, C., Winstanley, C., Denning, N., et al., 1996. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet Lond. Engl.* 348, 639–642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)05169-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)05169-0)
- Chotirmall, S.H., Smith, S.G., Gunaratnam, C., Cosgrove, S., Dimitrov, B.D., O'Neill, S.J., et al., 2012. Effect of Estrogen on *Pseudomonas* Mucoidy and Exacerbations in Cystic Fibrosis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106126>
- Chung, J.C.S., Becq, J., Fraser, L., Schulz-Trieglaff, O., Bond, N.J., Foweraker, J., et al., 2012. Genomic variation among contemporary *Pseudomonas aeruginosa* isolates from chronically infected cystic fibrosis patients. *J. Bacteriol.* 194, 4857–4866. <https://doi.org/10.1128/JB.01050-12>
- Ciofu, O., Mandsberg, L.F., Bjarnsholt, T., Wassermann, T., Høiby, N., 2010. Genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during chronic lung infection of patients with

- cystic fibrosis: strong and weak mutators with heterogeneous genetic backgrounds emerge in *mucA* and/or *lasR* mutants. *Microbiol. Read. Engl.* 156, 1108–1119.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.033993-0>
- CMIT, 2018. Infections à *Pseudomonas*, in: E.PILLY 26e Edition. ALINEA Plus, pp. 332–335.
- CNR, Rapport d'activité 2017. Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques. <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/diaporamas-de-lequipe.html>, consulté le 22 février 2018.
- CNR, Diaporamas de l'équipe. Cent. Natl. Réf. Résistance Aux Antibiot. <http://www.cnr-resistance-antibiotiques.fr/diaporamas-de-lequipe.html>, consulté le 22 février 2018.
- Coggan, K.A., Wolfgang, M.C., 2012. Global regulatory pathways and cross-talk control *Pseudomonas aeruginosa* environmental lifestyle and virulence phenotype. *Curr. Issues Mol. Biol.* 14, 47–70.
- Cole, S.J., Records, A.R., Orr, M.W., Linden, S.B., Lee, V.T., 2014. Catheter-associated urinary tract infection by *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by exopolysaccharide-independent biofilms. *Infect. Immun.* 82, 2048–2058.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01652-14>
- Costerton, J.W., Geesey, G.G., Cheng, K.J., 1978. How bacteria stick. *Sci. Am.* 238, 86–95.
- Couvarlin, P., 2011. Antibiogramme, 3ème édition. ed. Editions ESKA, Paris.
- CPias, 2018. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017.
- Crousilles, A., Maunders, E., Bartlett, S., Fan, C., Ukor, E.-F., Abdelhamid, Y., et al., 2015. Which microbial factors really are important in *Pseudomonas aeruginosa* infections? *Future Microbiol.* 10, 1825–1836. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.100>
- Cryz, S.J., Pitt, T.L., Furer, E., Germanier, R., 1984. Role of lipopolysaccharide in virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 44, 508–513.
- CTINILS, 2007. Définition des infections associées aux soins. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf, consulté le 6 juillet 2018.
- Curran, B., Jonas, D., Grundmann, H., Pitt, T., Dowson, C.G., 2004. Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.* 42, 5644–5649.
<https://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5644-5649.2004>

- Dasgupta, N., Arora, S.K., Ramphal, R., 2004. The Flagellar System of *Pseudomonas aeruginosa*, in: Ramos, J.-L. (Ed.), *Pseudomonas: Volume 1 Genomics, Life Style and Molecular Architecture*. Springer US, Boston, MA, pp. 675–698.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9086-0_22
- de Bentzmann, S., Plésiat, P., 2011. *Pseudomonas aeruginosa*: Une virulence complexe. *Rev. Francoph. Lab., Pseudomonas aeruginosa* 2011, 73–81.
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71104-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71104-2)
- Del Barrio-Tofiño, E., López-Causapé, C., Cabot, G., Rivera, A., Benito, N., Segura, C., et al., 2017. Genomics and Susceptibility Profiles of Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01589-17>
- Déziel, E., Comeau, Y., Villemur, R., 2001. Initiation of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* 57RP correlates with emergence of hyperpiliated and highly adherent phenotypic variants deficient in swimming, swarming, and twitching motilities. *J. Bacteriol.* 183, 1195–1204. <https://doi.org/10.1128/JB.183.4.1195-1204.2001>
- Didelot, X., Walker, A.S., Peto, T.E., Crook, D.W., Wilson, D.J., 2016. Within-host evolution of bacterial pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.* 14, 150–162.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.13>
- Djordjevic, Z., Folic, M.M., Zivic, Z., Markovic, V., Jankovic, S.M., 2013. Nosocomial urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species: sensitivity to antibiotics and risk factors. *Am. J. Infect. Control* 41, 1182–1187. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.02.018>
- Dotson, G.A., Program, N.C.S., Dekker, J.P., Palmore, T.N., Segre, J.A., Conlan, S., 2016. Draft Genome Sequence of a *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Positive Sequence Type 111 *Pseudomonas aeruginosa* Strain. *Genome Announc* 4, e01663-15.
<https://doi.org/10.1128/genomeA.01663-15>
- ecdc, 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. *Eur. Cent. Dis. Prev. Control*. <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>, consulté le 29 mars 2019.
- Elborn, J.S., 2016. Cystic fibrosis. *Lancet Lond. Engl.* 388, 2519–2531.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
- Evans, T.J., 2015. Small colony variants of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic bacterial infection of the lung in cystic fibrosis. *Future Microbiol.* 10, 231–239.
<https://doi.org/10.2217/fmb.14.107>

- Flores-Mireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., Hultgren, S.J., 2015. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Fraile-Ribot, P.A., Cabot, G., Mulet, X., Periañez, L., Martín-Pena, M.L., Juan, C., Pérez, J.L., Oliver, A., 2018. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 658–663. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx424>
- Fraile-Ribot, P.A., Mulet, X., Cabot, G., Barrio-Tofiño, E. del, Juan, C., Pérez, J.L., Oliver, A., 2017. In Vivo Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin- β -Lactamase Inhibitor Combinations through the Duplication of Amino Acid D149 from OXA-2 β -Lactamase (OXA-539) in Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61, e01117-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01117-17>
- Francis, V.I., Stevenson, E.C., Porter, S.L., 2017. Two-component systems required for virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 364. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx104>
- Gallego, M., Pomares, X., Espasa, M., Castañer, E., Solé, M., Suárez, D., Monsó, E., Montón, C., 2014. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm. Med.* 14, 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-103>
- García-Castillo, M., del Campo, R., Morosini, M.I., Riera, E., Cabot, G., Willems, R., et al., 2011. Wide Dispersion of ST175 Clone despite High Genetic Diversity of Carbapenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains in 16 Spanish Hospitals. *J. Clin. Microbiol.* 49, 2905–2910. <https://doi.org/10.1128/JCM.00753-11>
- Gellatly, S.L., Hancock, R.E.W., 2013. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis.* 67, 159–173. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>
- Gomila, M., Del Carmen Gallegos, M., Fernández-Baca, V., Pareja, A., Pascual, M., Díaz-Antolín, P., García-Valdés, E., Lalucat, J., 2013. Genetic diversity of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a public hospital in Spain. *BMC Microbiol.* 13, 138. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-138>
- Govan, J.R., Deretic, V., 1996. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol. Rev.* 60, 539–574.

- Gupta, P., Gupta, R.K., Harjai, K., 2013. Multiple virulence factors regulated by quorum sensing may help in establishment and colonisation of urinary tract by *Pseudomonas aeruginosa* during experimental urinary tract infection. *Indian J. Med. Microbiol.* 31, 29–33. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.108715>
- Haidar, G., Philips, N.J., Shields, R.K., Snyder, D., Cheng, S., Potoski, B.A., Doi, Y., Hao, B., Press, E.G., Cooper, V.S., Clancy, C.J., Nguyen, M.H., 2017. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 65, 110–120. <https://doi.org/10.1093/cid/cix182>
- Häußler, S., 2004. Biofilm formation by the small colony variant phenotype of *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ. Microbiol.* 6, 546–551. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2004.00618.x>
- Haute Autorité de Santé, 2007. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, consulté le 20 mai 2019.
- Hooton, T.M., 2001. Recurrent urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents* 17, 259–268.
- Hooton, T.M., Bradley, S.F., Cardenas, D.D., Colgan, R., Geerlings, S.E., Rice, J.C., Saint, S., Schaeffer, A.J., Tambayh, P.A., Tenke, P., Nicolle, L.E., Infectious Diseases Society of America, 2010. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 50, 625–663.
- Jeannot, K., Plésiat, P., 2016. Épidémiologie de la résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Anti-Infect.* 18, 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.11.001>
- Jelsbak, L., Johansen, H.K., Frost, A.-L., Thøgersen, R., Thomsen, L.E., Ciofu, O., et al., 2007. Molecular Epidemiology and Dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* Populations in Lungs of Cystic Fibrosis Patients. *Infect. Immun.* 75, 2214–2224. <https://doi.org/10.1128/IAI.01282-06>
- Jimenez, P.N., Koch, G., Thompson, J.A., Xavier, K.B., Cool, R.H., Quax, W.J., 2012. The multiple signaling systems regulating virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR* 76, 46–65. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05007-11>

- Kaiser, S.J., Mutters, N.T., DeRosa, A., Ewers, C., Frank, U., Günther, F., 2017. Determinants for persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals: interplay between resistance, virulence and biofilm formation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36, 243–253. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2792-8>
- Kaszab, E., Szoboszlai, S., Dura, G., Radó, J., Kovács, B., Kriszt, B., 2015. Pathogenic and phylogenetic features of 2 multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains originated from remediated sites. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 29, 503–516. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00679>
- Kidd, T.J., Ritchie, S.R., Ramsay, K.A., Grimwood, K., Bell, S.C., Rainey, P.B., 2012. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits frequent recombination, but only a limited association between genotype and ecological setting. *PloS One* 7, e44199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044199>
- King, J.D., Kocíncová, D., Westman, E.L., Lam, J.S., 2009. Review: Lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Innate Immun.* 15, 261–312. <https://doi.org/10.1177/1753425909106436>
- Kirisits, M.J., Prost, L., Starkey, M., Parsek, M.R., 2005. Characterization of Colony Morphology Variants Isolated from *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 4809–4821. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4809-4821.2005>
- Lafaurie, M., 2014. Infections urinaires de l’homme âgé : prostatite aiguë ou colonisation urinaire ? *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie* 14, 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2014.05.004>
- Lam, J.S., Taylor, V.L., Islam, S.T., Hao, Y., Kocíncová, D., 2011. Genetic and Functional Diversity of *Pseudomonas aeruginosa* Lipopolysaccharide. *Front. Microbiol.* 2. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00118>
- Lamas Ferreiro, J.L., Álvarez Otero, J., González González, L., Novoa Lamazares, L., Arca Blanco, A., Bermúdez Sanjurjo, J.R., et al., 2017. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors. *PLoS ONE* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178178>
- Lau, G.W., Ran, H., Kong, F., Hassett, D.J., Mavrodi, D., 2004. *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin is critical for lung infection in mice. *Infect. Immun.* 72, 4275–4278. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.7.4275-4278.2004>
- Lebeaux, D., Ghigo, J.-M., Beloin, C., 2014. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward

- antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* MMBR 78, 510–543.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>
- Ledizet, M., Murray, T.S., Puttagunta, S., Slade, M.D., Quagliarello, V.J., Kazmierczak, B.I., 2012. The ability of virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa* to predict clinical disease in hospitalized patients. *PloS One* 7, e49578.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049578>
- Lee, J., Zhang, L., 2014. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286720/>, consulté le 23 avril 2019.
- Lee, J.K., Lee, Y.S., Park, Y.K., Kim, B.S., 2005. Alterations in the GyrA and GyrB subunits of topoisomerase II and the ParC and ParE subunits of topoisomerase IV in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 25, 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.11.012>
- Li, G., Shen, M., Le, S., Tan, Y., Li, M., Zhao, X., Shen, W., Yang, Y., Wang, J., Zhu, H., Li, S., Rao, X., Hu, F., Lu, S., 2016. Genomic analyses of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* PA1 resequenced by single-molecule real-time sequencing. *Biosci. Rep.* 36, e00418. <https://doi.org/10.1042/BSR20160282>
- Lipuma, J.J., 2010. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 299–323. <https://doi.org/10.1128/CMR.00068-09>
- Lister, P.D., Wolter, D.J., Hanson, N.D., 2009. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 22, 582–610.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>
- Livermore, D.M., 2002. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 34, 634–640. <https://doi.org/10.1086/338782>
- Lopes, S.P., Machado, I., Pereira, M.O., 2011. Role of planktonic and sessile extracellular metabolic byproducts on *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* intra and interspecies relationships. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 38, 133–140.
<https://doi.org/10.1007/s10295-010-0838-y>
- López-Causapé, C., Sommer, L.M., Cabot, G., Rubio, R., Ocampo-Sosa, A.A., Johansen, H.K., et al., 2017. Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* mutational resistome in an international Cystic Fibrosis clone. *Sci. Rep.* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05621-5>

- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., et al., 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18, 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Malone, J.G., 2015. Role of small colony variants in persistence of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis lungs. *Infect. Drug Resist.* 8, 237–247. <https://doi.org/10.2147/IDR.S68214>
- Marko, V.A., Kilmury, S.L.N., MacNeil, L.T., Burrows, L.L., 2018. *Pseudomonas aeruginosa* type IV minor pilins and PilY1 regulate virulence by modulating FimS-AlgR activity. *PLoS Pathog.* 14. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007074>
- Markussen, T., Marvig, R.L., Gómez-Lozano, M., Aanæs, K., Burleigh, A.E., Høiby, N., et al., 2014. Environmental Heterogeneity Drives Within-Host Diversification and Evolution of *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio* 5, e01592-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01592-14>
- Martins, V.V., Pitondo-Silva, A., Manço, L. de M., Falcão, J.P., Freitas, S. dos S., da Silveira, W.D., Stehling, E.G., 2014. Pathogenic potential and genetic diversity of environmental and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 122, 92–100. <https://doi.org/10.1111/apm.12112>
- Marvig, R.L., Sommer, L.M., Molin, S., Johansen, H.K., 2015. Convergent evolution and adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* within patients with cystic fibrosis. *Nat. Genet.* 47, 57–64. <https://doi.org/10.1038/ng.3148>
- Maselli, J.H., Sontag, M.K., Norris, J.M., MacKenzie, T., Wagener, J.S., Accurso, F.J., 2003. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr. Pulmonol.* 35, 257–262. <https://doi.org/10.1002/ppul.10230>
- McDermott, C., Chess-Williams, R., Grant, G.D., Perkins, A.V., McFarland, A.J., Davey, A.K., Anoopkumar-Dukie, S., 2012. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Factor Pyocyanin on Human Urothelial Cell Function and Viability. *J. Urol.* 187, 1087–1093. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.129>
- Mena, A., Smith, E.E., Burns, J.L., Speert, D.P., Moskowitz, S.M., Perez, J.L., Oliver, A., 2008. Genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients is catalyzed by hypermutation. *J. Bacteriol.* 190, 7910–7917. <https://doi.org/10.1128/JB.01147-08>

- Mérens, A., Delacour, H., Plésiat, P., Cavallo, J.-D., Jeannot, K., 2011. *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. /data/revues/1773035X/00410435/49/.
- Mérens, A., Janvier, F., Vu-Thien, H., Cavallo, J.-D., Jeannot, K., 2012. Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. /data/revues/1773035X/00420445/59/.
- Meyers, D.J., Palmer, K.C., Bale, L.A., Kernacki, K., Preston, M., Brown, T., Berk, R.S., 1992. *In vivo* and *in vitro* toxicity of phospholipase C from *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxicol. Off. J. Int. Soc. Toxinology* 30, 161–169.
- Minandri, F., Imperi, F., Frangipani, E., Bonchi, C., Visaggio, D., Facchini, M., et al., 2016. Dissecting the Role of Iron Uptake Systems in *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Airways Infection. *Infect. Immun.* IAI.00098-16. <https://doi.org/10.1128/IAI.00098-16>
- Mittal, R., Aggarwal, S., Sharma, S., Chhibber, S., Harjai, K., 2009. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J. Infect. Public Health* 2, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2009.08.003>
- Moradali, M.F., Ghods, S., Rehm, B.H.A., 2017. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7, 39. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
- Mouneimné, H., Robert, J., Jarlier, V., Cambau, E., 1999. Type II topoisomerase mutations in ciprofloxacin-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 62–66.
- Mulet, X., Cabot, G., Ocampo-Sosa, A.A., Domínguez, M.A., Zamorano, L., Juan, C., et al., 2013. Biological markers of *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 5527–5535. <https://doi.org/10.1128/AAC.01481-13>
- Narten, M., Rosin, N., Schobert, M., Tielen, P., 2012. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Urinary Tract Isolates and Influence of Urinary Tract Conditions on Antibiotic Tolerance. *Curr. Microbiol.* 64, 7–16. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-0026-y>
- Nicolle, L.E., 2014. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 3, 23. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-23>
- O’Carroll, M.R., Syrmis, M.W., Wainwright, C.E., Greer, R.M., Mitchell, P., Coulter, C., et al., 2004. Clonal strains of *Pseudomonas aeruginosa* in paediatric and adult cystic fibrosis units. *Eur. Respir. J.* 24, 101–106.

- Oliver, A., Mulet, X., López-Causapé, C., Juan, C., 2015. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist. Updat. Rev. Comment. Antimicrob. Anticancer Chemother.* 21–22, 41–59.
<https://doi.org/10.1016/j.drup.2015.08.002>
- Omedit Centre-Val de Loire, 2015. Bon usage des sondes urinaires et des étuis péniens - Si le sondage par les voies naturelles est impossible. http://www.omedit-centre.fr/sondage/co/A__Definition.html, consulté le 3 octobre 2018.
- ONERBA, 2018. Rapport d'activité 2017. Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. http://onerba-doc.onerba.org/Rapports/Rapport-ONERBA-2017/ONERBA_rapport_2017.pdf, consulté le 24 avril 2019.
- Parkins, M.D., Somayaji, R., Waters, V.J., 2018. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-18>
- Persat, A., Inclan, Y.F., Engel, J.N., Stone, H.A., Gitai, Z., 2015. Type IV pili mechanochemically regulate virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 7563–7568. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502025112>
- Pestarak, M.J., Chaney, S.B., Eggleston, H.C., Dellos-Nolan, S., Dixit, S., Mathew-Steiner, S.S., et al., 2018. *Pseudomonas aeruginosa* rugose small-colony variants evade host clearance, are hyper-inflammatory, and persist in multiple host environments. *PLOS Pathog.* 14, e1006842. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006842>
- Pier, G.B., 2007. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int. J. Med. Microbiol. IJMM* 297, 277–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.03.012>
- Pobiega, M., Maciąg, J., Chmielarczyk, A., Romaniszyn, D., Pomorska-Wesolowska, M., Ziolkowski, G., et al., 2015. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with urinary tract infections in Southern Poland. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 83, 295–297.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.022>
- Pobiega, M., Wojkowska-Mach, J., Maciąg, J., Chmielarczyk, A., Romaniszyn, D., Pomorska-Wesolowska, et al., 2014. Virulence and Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections in Southern Poland. *Chemotherapy* 60, 253–260. <https://doi.org/10.1159/000376569>

- Pujol, M., 2017. Results of the WP5 RESCUING Study. présenté à EECMID Congres, Vienna, Austria, avril. <https://www.combacte.com/presentations/results-wp5-rescuing-study-eccmid-2017/>, consulté le 26 novembre 2018.
- Quigley, K.J., Reynolds, C.J., Goudet, A., Raynsford, E.J., Sergeant, R., Quigley, A., et al., 2015. Chronic Infection by Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* Associated with Dysregulation in T-Cell Immunity to Outer Membrane Porin F. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 1250–1264. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1995OC>
- Rada, B., Leto, T.L., 2013. Pyocyanin effects on respiratory epithelium: relevance in *Pseudomonas aeruginosa* airway infections. *Trends Microbiol.* 21, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.10.004>
- Rasamiravaka, T., Labtani, Q., Duez, P., El Jaziri, M., 2015. The Formation of Biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of the Natural and Synthetic Compounds Interfering with Control Mechanisms. *BioMed Res. Int.* <https://doi.org/10.1155/2015/759348>
- Rau, M.H., Marvig, R.L., Ehrlich, G.D., Molin, S., Jelsbak, L., 2012. Deletion and acquisition of genomic content during early stage adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to a human host environment. *Environ. Microbiol.* 14, 2200–2211. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02795.x>
- Rice, L.B., 2008. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 197, 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
- Ridderberg, W., Andersen, C., Væth, M., Bregnballe, V., Nørskov-Lauritsen, N., Schiøtz, P.O., 2016. Lack of evidence of increased risk of bacterial transmission during cystic fibrosis educational programmes. *J. Cyst. Fibros.* 15, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.04.007>
- Rivera, M., Nicotra, M.B., 1982. *Pseudomonas aeruginosa* Mucoïd Strain. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126, 833–836. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.5.833>
- Rohde, M., 1999. Small-Colony Variants of *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Clin. Infect. Dis.* 29, 621–625. <https://doi.org/10.1086/598644>
- Römling, U., Kader, A., Sriramulu, D.D., Simm, R., Kronvall, G., 2005. Worldwide distribution of *Pseudomonas aeruginosa* clone C strains in the aquatic environment and cystic fibrosis patients. *Environ. Microbiol.* 7, 1029–1038. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00780.x>

- Sabharwal, N., Dhall, S., Chhibber, S., Harjai, K., 2014. Molecular detection of virulence genes as markers in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* 5, 125–134.
- Salma, R., Dabboussi, F., Kassaa, I., Hamze, M., Dabboussi, F., Hamze, M., Khudary, R., 2013. *gyrA* and *parC* mutations in quinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Nini Hospital in north Lebanon. *J. Infect. Chemother.* 19, 77–81. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0455-y>
- Sánchez-Diener, I., Zamorano, L., López-Causapé, C., Cabot, G., Mulet, X., Peña, C., et al., 2017. Interplay among Resistance Profiles, High-Risk Clones, and Virulence in the *Caenorhabditis elegans Pseudomonas aeruginosa* Infection Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61, e01586-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01586-17>
- Schmidtchen, A., Holst, E., Tapper, H., Björck, L., 2003. Elastase-producing *Pseudomonas aeruginosa* degrade plasma proteins and extracellular products of human skin and fibroblasts, and inhibit fibroblast growth. *Microb. Pathog.* 34, 47–55. [https://doi.org/10.1016/S0882-4010\(02\)00197-3](https://doi.org/10.1016/S0882-4010(02)00197-3)
- Schneck, E., Papp-Szabo, E., Quinn, B.E., Konovalov, O.V., Beveridge, T.J., Pink, D.A., Tanaka, M., 2009. Calcium ions induce collapse of charged O-side chains of lipopolysaccharides from *Pseudomonas aeruginosa*. *J. R. Soc. Interface* 6, S671–S678. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0190.focus>
- Scott, F.W., Pitt, T.L., 2004. Identification and characterization of transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains in cystic fibrosis patients in England and Wales. *J. Med. Microbiol.* 53, 609–615. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45620-0>
- Sewify, M., Nair, S., Warsame, S., Murad, M., Alhubail, A., Behbehani, K., et al., 2016. Prevalence of Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility among Diabetic Patients with Controlled and Uncontrolled Glycemia in Kuwait. *J. Diabetes Res.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6573215>
- SF2H, SPILF, AFU, 2015. Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2015-RPC-infections_urinaires_associees_aux_soins.pdf, consulté le 12 décembre 2018.
- Sheehan, D.J., Janda, J.M., Bottone, E.J., 1982. *Pseudomonas aeruginosa*: changes in antibiotic susceptibility, enzymatic activity, and antigenicity among colonial morphotypes. *J. Clin. Microbiol.* 15, 926–930.

- Sherrard, L.J., Tai, A.S., Wee, B.A., Ramsay, K.A., Kidd, T.J., Ben Zakour, N.L., et al., 2017. Within-host whole genome analysis of an antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain sub-type in cystic fibrosis. PloS One 12, e0172179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172179>
- Snyder, L.A., Loman, N.J., Faraj, L.J., Levi, K., Weinstock, J., Boswell, T.C., et al., 2013. Epidemiological investigation of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a six-year-long hospital outbreak using high-throughput whole genome sequencing. Eurosurveillance 18.
- Société Française de Microbiologie, 2018. Référentiel en microbiologie médicale. Infections urinaires, in: REMIC : Société Française de Microbiologie. pp. 181–197, consulté le 19 mars 2019.
- Speert, D.P., Campbell, M.E., Henry, D.A., Milner, R., Taha, F., Gravelle, A., et al., 2002. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 166, 988–993.
- SPILF, 2015. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-argumentaire.pdf>, consulté le 13 février 2018.
- Suzuki, T., Okamoto, S., Oka, N., Hayashi, N., Gotoh, N., Shiraishi, A., 2018. Role of *pvdE* Pyoverdine Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis. Cornea 37, S99. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001728>
- Tai, A.S., Bell, S.C., Kidd, T.J., Trembizki, E., Buckley, C., Ramsay, K.A., et al., 2015. Genotypic Diversity within a Single *Pseudomonas aeruginosa* Strain Commonly Shared by Australian Patients with Cystic Fibrosis. PloS One 10, e0144022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144022>
- Tielen, P., Narten, M., Rosin, N., Biegler, I., Haddad, I., Hogardt, M., et al., 2011. Genotypic and phenotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from urinary tract infections. Int. J. Med. Microbiol. IJMM 301, 282–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.10.005>
- Tielen, P., Wibberg, D., Blom, J., Rosin, N., Meyer, A.-K., Bunk, B., et al., 2014. Genome Sequence of the Small-Colony Variant *Pseudomonas aeruginosa* MH27, Isolated from a Chronic Urethral Catheter Infection. Genome Announc 2, e01174-13. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01174-13>
- Tixier and Carré, 2014. Les sondes urinaires vésicales. Monit. Hosp. 27 à 39.

- Treepong, P., Kos, V.N., Guyeux, C., Blanc, D.S., Bertrand, X., Valot, B., Hocquet, D., 2017. Global emergence of the widespread *Pseudomonas aeruginosa* ST235 clone. Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.018>
- Valentini, M., Gonzalez, D., Mavridou, D.A., Filloux, A., 2018. Lifestyle transitions and adaptive pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa*. Curr. Opin. Microbiol., Host-pathogen interactions: Evolution and regulation of host pathogen interactions 41, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.006>
- Valot, B., Rohmer, L., Jacobs, M.A., Miller, S.I., Bertrand, X., Hocquet, D., 2014. Comparative Genomic Analysis of Two Multidrug-Resistant Clinical Isolates of ST395 Epidemic Strain of *Pseudomonas aeruginosa* Obtained 12 Years Apart. Genome Announc 2, e00515-14. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00515-14>
- Varin, A., Valot, B., Cholley, P., Morel, C., Thouverez, M., Hocquet, D., Bertrand, X., 2017. High prevalence and moderate diversity of *Pseudomonas aeruginosa* in the U-bends of high-risk units in hospital. Int. J. Hyg. Environ. Health 220, 880–885. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.04.003>
- Venier, A.-G., Lavigne, T., Jarno, P., L'heriteau, F., Coignard, B., Savey, A., Rogues, A.-M., 2012. Nosocomial urinary tract infection in the intensive care unit: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? Experience of the French national surveillance of nosocomial infections in the intensive care unit, Rea-Raisin. Clin. Microbiol. Infect. 18, E13–E15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03686.x>
- Vorhölter, F.-J., Tielen, P., Wibberg, D., Narten, M., Schobert, M., Tüpker, R., et al., 2015. Genome Sequence of the Urethral Catheter Isolate *Pseudomonas aeruginosa* MH19. Genome Announc 3, e00115-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00115-15>
- Wada, K., Uehara, S., Yamamoto, M., Sadahira, T., Mitsuata, R., Araki, M., et al., 2016. Clinical analysis of bacterial strain profiles isolated from urinary tract infections: A 30-year study. J. Infect. Chemother. 22, 478–482. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.04.004>
- Wagenlehner, F.M.E., Cek, M., Naber, K.G., Kiyota, H., Bjerklund-Johansen, T.E., 2012. Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. World J. Urol. 30, 59–67. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0757-1>
- Wargo, M.J., Gross, M.J., Rajamani, S., Allard, J.L., Lundblad, L.K.A., Allen, G.B., et al., 2011. Hemolytic Phospholipase C Inhibition Protects Lung Function during

- Pseudomonas aeruginosa* Infection. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 184, 345–354.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0374OC>
- Wee, B.A., Tai, A.S., Sherrard, L.J., Ben Zakour, N.L., Hanks, K.R., Kidd, T.J., et al., 2018. Whole genome sequencing reveals the emergence of a *Pseudomonas aeruginosa* shared strain sub-lineage among patients treated within a single cystic fibrosis centre. BMC Genomics 19, 644. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5018-x>
- Welker Y., 2017. Antibiotiques anti-pseudomonas.
- Wibberg, D., Tielen, P., Blom, J., Rosin, N., Schobert, M., Tüpker, R., et al., 2014. Genome Sequence of the Acute Urethral Catheter Isolate *Pseudomonas aeruginosa* MH38. Genome Announc. 2. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00161-14>
- Wibberg, D., Tielen, P., Narten, M., Schobert, M., Blom, J., Schatschneider, S., et al., 2015. Genome Sequence of the Urethral Isolate *Pseudomonas aeruginosa* RN21. Genome Announc 3, e00788-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00788-15>
- Wieland, C.W., Siegmund, B., Senaldi, G., Vasil, M.L., Dinarello, C.A., Fantuzzi, G., 2002. Pulmonary Inflammation Induced by *Pseudomonas aeruginosa* Lipopolysaccharide, Phospholipase C, and Exotoxin A: Role of Interferon Regulatory Factor 1. Infect. Immun. 70, 1352–1358. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1352-1358.2002>
- Wiens, J.R., Vasil, A.I., Schurr, M.J., Vasil, M.L., 2014. Iron-Regulated Expression of Alginate Production, Mucoïd Phenotype, and Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa*. mBio 5, e01010-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.01010-13>
- Williams, D., Evans, B., Haldenby, S., Walshaw, M.J., Brockhurst, M.A., Winstanley, C., Paterson, S., 2015. Divergent, coexisting *Pseudomonas aeruginosa* lineages in chronic cystic fibrosis lung infections. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 191, 775–785.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1646OC>
- Winstanley, C., O'Brien, S., Brockhurst, M.A., 2016. *Pseudomonas aeruginosa* Evolutionary Adaptation and Diversification in Cystic Fibrosis Chronic Lung Infections. Trends Microbiol. 24, 327–337. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.01.008>
- World Health Organization, 2018. World Health Organ. <http://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>, consulté le 2 juillet 2018.
- Zierdt, C.H., Schmidt, P.J., 1964. Dissociation in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Bacteriol. 87, 1003–1010.

Zoppini, G., Fedeli, U., Schievano, E., Dauriz, M., Targher, G., Bonora, E., Corti, M.C.,
2018. Mortality from infectious diseases in diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 28,
444–450. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.12.007>

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai 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 manque à mes engagements.



COTTALORDA Agnès

Caractéristiques cliniques et bactériologiques des colonisations et infections urinaires à *Pseudomonas aeruginosa*.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 123 p.

RESUME

Introduction : *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste, principalement responsable d'infections urinaires (IU) associées aux soins, grevées d'une morbidité et d'une mortalité élevée. Du fait de son vaste arsenal de facteurs de virulence et de sa capacité à acquérir des mécanismes de résistance face à de nombreux antibiotiques, ces infections sont difficiles à traiter. La distinction entre IU et bactériurie asymptomatique (BA) n'est pas toujours simple.

Les objectifs de l'étude étaient (i) de décrire et comparer les patients présentant une IU ou BA à *P. aeruginosa* et (ii) d'étudier la diversité phénotypique de cette espèce bactérienne.

Patients et méthodes : Au cours d'une étude prospective monocentrique menée au Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen de juin 2016 à août 2018, 120 patients ayant eu un Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) positif à *P. aeruginosa* en culture pure ont été inclus. Parmi eux, 40 présentaient une IU et 80 une BA. Jusqu'à 5 isolats ont été étudiés pour chaque prélèvement (591 isolats).

Résultats : Les IU ou BA à *P. aeruginosa* sont observées chez des patients présentant un terrain débilisé, de nombreuses comorbidités ou pathologies de l'arbre urinaire et ayant reçu une antibiothérapie préalable, souvent lors de précédentes hospitalisations. Trois facteurs étaient significativement plus observés chez les patients infectés : le sexe masculin, le taux de bactériémie associée et le diabète.

Les isolats étaient majoritairement de morphotype *large* (L) (74%) ; ceux-ci étaient plus observés chez des patients présentant des comorbidités et ayant été antérieurement hospitalisés ou ayant reçu des antibiotiques ($P < 0.05$). Les isolats de morphotypes non-L étaient significativement plus résistants à certaines familles d'antibiotiques (céphalosporines, aminosides ; $P < 0.05$).

La résistance des isolats aux antibiotiques variait de 13% (céphalosporines) à 34% (fluoroquinolones). Dix-neuf pourcents des isolats étaient de phénotype *MultiDrug Resistant* (MDR) et 6% *eXtensively Drug Resistant* (XDR).

Une diversité phénotypique au sein d'un même ECBU (en termes de morphotype ou de sensibilité aux antibiotiques) a été observée chez un quart des patients (respectivement 23 et 28%).

Conclusion : *P. aeruginosa* colonise et infecte le tractus urinaire de patients fragiles, fréquemment hospitalisés, ayant de nombreuses comorbidités associées. Le genre masculin, le taux de bactériémie associée et le diabète semblent être associés au développement d'une IU à *P. aeruginosa*. La diversité phénotypique confère à cette espèce un avantage sélectif pour survivre et s'adapter au tractus urinaire.

MOTS CLES : *P. aeruginosa*, infection urinaire, bactériurie asymptomatique, épidémiologie clinique, antibiorésistance, diversité phénotypique

JURY

Président : Madame le Professeur Martine PESTEL-CARON

Membres : Madame le Professeur Estelle JUMAS-BILAK

Monsieur le Professeur Simon LE HELLO

Monsieur le Professeur Manuel ETIENNE

Madame le Docteur Laure GIBERT

DATE DE SOUTENANCE : 20 juin 2019