

Pseudomonas aeruginosa

Items de l'ECN concernés

- **N°43.** Problèmes posés par les maladies génétiques. A propos : Mucoviscidose.
- **N°147.** Otites infectieuses de l'adulte et de l'enfant. Otite externe.
- **N°151.** Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant.
- **N°205.** Broncho-pneumopathie chronique obstructive chez l'adulte et l'enfant.

Rédactrice/Relecteur Katy Jeannot, Thomas Guillard

1. Classification

Bactérie pathogène opportuniste, *Pseudomonas aeruginosa* appartient à

Embranchement ou phylum des *g-Proteobacteria*

Classe des *Gammaproteobacteria*

Ordre des *Pseudomonadales*

Famille des *Pseudomonadaceae*

Genre des *Pseudomonas*

Espèce du groupe *aeruginosa*

Le groupe *aeruginosa* regroupe les espèces *aeruginosa*, *otitidis*, *composti*, *alcaligenes*, *pseudoalcaligenes*, *delhiensis*, *citronellolis*, *knackmussii*, *jinjuensis*, *panipatensis*, *nitroreducens*, *thermotolerans*, *resinovorans*, *cuatrocienegasensis* et *tuomuerensis*.

2. Modes de transmission et épidémiologie

Pseudomonas aeruginosa (couleur vert-de-gris) ou bacille pyocyanique a été découvert par Gessard en 1882. Au cours de la 1^{ère} guerre mondiale, l'agent du "pus bleu" est à l'origine de la surinfection de plaies chez les soldats. Mais c'est surtout dans les années 1960-70, parallèlement au développement de l'hospitalisation et des techniques invasives d'exploration, que cette bactérie à Gram négatif émerge comme un agent pathogène majeur de l'Homme. C'est l'exemple-type des **bactéries nosocomiales opportunistes**. La dernière enquête de prévalence des infections associées aux soins organisée par Santé publique France en 2012, la classe au 3^{ème} rang (8,4%) des espèces nosocomiales, derrière *E. coli* (26,0%) et *S. aureus* (15,9%). Elle est une cause majeure d'infections pulmonaires nosocomiales (18,1%), notamment dans les services de réanimation.

Son réservoir est dit "ubiquitaire", en étroite relation avec les **environnements hydriques** riches en matière organique (piscines, jacuzzi, égouts, lacs, estuaires...). L'hôpital constitue une niche écologique favorable à son développement (siphons, douches, toilettes, endoscopes, nébulisateurs, humidificateurs, respirateurs...). La contamination des malades peut être, soit directe à partir des réservoirs environnementaux, soit indirecte par le matériel médical ou les mains du personnel soignant. Plus rarement, la bactérie peut être retrouvée dans la flore digestive de l'Homme et s'y maintenir lorsque celle-ci est perturbée (dysbiose) par la prise d'antibiotiques.

Les souches de *P. aeruginosa* sont isolées de façon sporadique ou être responsables de véritables épidémies dans les services de soins. En effet, certaines d'entre elles possèdent un pouvoir de diffusion et de persistance plus important que d'autres. Les clones dits "à haut risque" sont, quant à eux, retrouvés dans de nombreux établissements de soins de différents pays et parfois mêmes dans différents continents.

3. Physiopathologie

P. aeruginosa est une **bactérie opportuniste** peu ou pas virulente chez l'individu sain mais qui peut s'avérer redoutable chez les sujets dont l'immunité est affaiblie. Son génome, un des plus grands (6,3 millions de paires de bases) parmi ceux des espèces bactériennes d'intérêt médical, lui permet de s'adapter aux environnements hostiles et d'infecter divers hôtes dont l'Homme grâce à la production de facteurs de virulence. Ces facteurs concourent à la pathogénicité par des actions complémentaires, sans qu'aucun d'entre eux ne soit décisif dans le processus physiopathologique. On parle de **virulence multifactorielle combinatoire**. Les principaux sont décrits ci-dessous.

- **Le système de sécrétion de type III (SST3)** assure l'injection d'exotoxines (ExoU ou ExoS, ExoY et ExoT) directement dans le cytoplasme des cellules de l'hôte à l'aide d'une structure en forme d'aiguille. Il est acquis que la phospholipase **ExoU** joue un rôle majeur dans la pneumopathie nosocomiale du patient intubé-ventilé. Il est important de noter que seul un tiers des souches de *P. aeruginosa* produit cette toxine, les deux tiers restants synthétisant **ExoS**, une enzyme cytotoxique à activité ADP-ribosyl-transférase.

- **Les rhamnolipides** sont des glycolipides ayant des propriétés détersives. Secrétés par la bactérie à un stade tardif de sa croissance, ils lysent les érythrocytes et les leucocytes en agissant sur leur membrane. Ils contribuent à l'apparition de pneumopathies acquises sous ventilation.

- **LasB** est une métallo-peptidase à large spectre capable de dégrader les peptides antimicrobiens de l'hôte (cathélicidine LL-37, pro-protéine hCAP18) et certains composés de la matrice extracellulaire comme la fibronectine et les collagènes de types 3 et 4. L'enzyme est impliquée dans la survenue de kératites et de pneumopathies nosocomiales. La sévérité des infections pulmonaires est liée, en partie, à la quantité de protéase LasB produite *in situ* par *P. aeruginosa*.

Grâce à l'action synergique de trois systèmes de communication inter-cellulaires, la bactérie peut activer une cascade complexe de régulation conduisant à la production simultanée de plusieurs facteurs de virulence au niveau du site infectieux, lorsqu'une certaine densité de population est atteinte. Ce type de régulation globale est appelé **quorum sensing**. Il repose sur la production de petites molécules chimiques dites "signal", telles que les homosérines lactones, ayant la capacité de pénétrer et de s'accumuler dans les cellules bactériennes. La virulence de *P. aeruginosa* liée au *quorum sensing* a été démontrée dans un grand nombre de modèles animaux.

La production rapide et massive de facteurs de virulence au cours de l'hospitalisation pourrait expliquer l'apparition brusque d'une **infection aiguë** chez un patient jusque-là colonisé par *P. aeruginosa*, c'est-à-dire ne présentant pas de signes cliniques ou biologiques patents d'infection.

Par ailleurs, les cellules de *P. aeruginosa* sont capables de s'associer entre elles pour former une structure hétérogène appelée **biofilm**. Dans ce cas, les bactéries s'entourent d'une matrice complexe formée de polymères (ADN, polysaccharides) et de protéines, qui les met à l'abri des défenses immunitaires de l'hôte. Cette forme de vie communautaire sessile s'oppose à la vie planctonique, libre. L'adhérence à des surfaces biotiques ou abiotiques donne naissance à des tapis bactériens très denses, tandis que le développement d'un biofilm au sein de tissus ou du mucus se traduit par l'apparition de micro-colonies. La formation de biofilm s'accompagne d'une forte augmentation de la résistance aux antibiotiques, source de difficultés thérapeutiques, ainsi que d'une chute dans la production de la plupart des facteurs de virulence. Elle s'observe dans certaines **infections chroniques** en relation avec la présence de matériel implanté (sondes urinaires, cathéters, sondes endotrachéales, prothèses...) ou la production d'un mucus bronchique anormalement épais (cas de la mucoviscidose ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive). Cette forme de vie collective serait à l'origine de la contamination des réseaux d'eau et, de fait, de cas d'infections nosocomiales en lien avec ces systèmes de distribution.

4. Clinique

Le bacille pyocyanique est peu pathogène chez le sujet immunocompétent. Toutefois, à l'occasion d'une baignade dans des eaux contaminées, il peut être responsable d'infections communautaires le plus souvent bénignes telles que des **folliculites**, des **surinfections de plaies** ou encore des **otites externes**. Les **kératites** méritent cependant une prise en charge anti-infectieuse précoce pour éviter des séquelles cicatricielles, voire (cas rarissime) une fonte purulente de l'œil. Les porteurs de lentilles sont plus à risque de développer des kératites à *P. aeruginosa*.

L'affaiblissement des défenses immunitaires, surtout cellulaires, révèle le **caractère opportuniste** de la bactérie. C'est le cas notamment de nombreux patients opérés, souffrant d'hémopathies malignes, de cancers solides, de diabète, greffés, en état de choc ou brûlés. Malgré son absence de tropisme pour un tissu ou un organe particulier, *P. aeruginosa* est la cause de nombreuses **infections pulmonaires** (18,1%). Le pourcentage de patients intubés-ventilés colonisés au niveau bronchique par *P. aeruginosa* augmente avec la durée d'hospitalisation. Seule une minorité d'entre eux développera une pneumopathie mono- ou bilatérale qui peut s'avérer fatale. D'une façon générale, les **bactériémies** à *P. aeruginosa* sont peu fréquentes (5,8% des bactériémies nosocomiales) mais grévées d'une mortalité élevée (30 à 35%) lorsque assorties de chocs endotoxiniques. La bactérie est également responsable **d'infections urinaires** principalement chez les patients porteurs de **sondes** (6,9%), **d'infections cutanées** (11,8%) chez les brûlés et les patients présentant des escarres et **d'infections du site opératoire** (6,9%). D'autres types d'infections, moins fréquents, surviennent régulièrement en milieu hospitalier (endocardites, infections ostéo-articulaires). Par ailleurs, *P. aeruginosa* est intimement associé à la **mucoviscidose**, une maladie génétique autosomique récessive impliquant le gène *cf* (ΔPhe_{508} , étant la mutation la plus fréquente) dont le produit, le canal CFTR, permet l'efflux des ions Cl^- au pôle apical des cellules glandulaires exocrines. L'épaississement et la surproduction du mucus bronchique causés par le déficit en canal CFTR perturbent la clairance mucociliaire et favorisent de ce fait la colonisation des voies aériennes par divers microorganismes dont *P. aeruginosa*. La colonisation chronique par cette espèce bactérienne représente un tournant dans l'histoire de la maladie car elle exacerbe l'inflammation locale et altère la fonction respiratoire. Actuellement en France, l'âge moyen de primo-colonisation (début de colonisation) des patients mucoviscidosiques par *P. aeruginosa* est de 8 ans. La détection précoce de la bactérie dans les expectorations des malades peut permettre son éradication par des antibiotiques, qui se révéleront nettement moins efficaces s'ils sont utilisés à un stade plus avancé de la maladie.

5. Diagnostic bactériologique

P. aeruginosa est un **bacille à Gram négatif non fermentant, aérobie strict**, non sporulé, fin, mobile grâce à une ciliature polaire. Sa culture est aisée, entre 10°C et 42°C, sur des milieux ordinaires (Mueller Hinton), sélectifs (géloses Drigalski, Hektoën, Mac Conkey ou renfermant du cétrimide) ou chromogènes. En fonction de la composition des milieux et du type d'infection (aiguë ou chronique), les colonies peuvent présenter différentes morphologies (morphotypes). Dans leur grande majorité, les souches cliniques se développent sur les milieux gélosés sous la forme de colonies lisses, bombées et de taille moyenne (1-2 mm après 18h d'incubation). Un second morphotype regroupe des colonies luisantes, muqueuses, voire coulantes. Ce caractère mucoïde est associé à la production d'alginate, un exopolysaccharide visqueux. Il est spécifique de certaines souches isolées dans le cadre de la mucoviscidose, la dilation des bronches ou encore la bronchopneumopathie chronique

obstructive. Des colonies punctiformes dénommées "*small colony variants*" peuvent être produites par des souches provenant de patients souffrant d'infections ostéo-articulaires ou pulmonaires chroniques. Très adhérentes, elles correspondent à un développement en biofilm. Enfin, les souches environnementales de *P. aeruginosa* forment parfois des colonies "en oeuf sur le plat" relativement grandes avec un centre bombé, des contours irréguliers et des reflets irisés.

L'identification des souches de *P. aeruginosa* est facilitée par la production très fréquente d'une molécule aromatique (*o*-amino-acétophénone) ayant **une odeur** caractéristique d'acacia, et de deux pigments, **la pyocyanine** (bleu) spécifique de l'espèce *P. aeruginosa* et **la pyoverdine** (vert fluorescent) commune aux *Pseudomonas* dits "fluorescents" tel que *P. putida*, *P. fluorescens* et *P. aeruginosa*. (**Figure 1**). Cependant, certaines souches ne sont pas pigmentées, tandis que d'autres élaborent un pigment rouge (pyorubine) ou noir (pyomélanine).



Figure 1. Pigments pouvant être produits par *P. aeruginosa*.

Les *Pseudomonas* sont des bactéries à métabolisme oxydatif, c'est à dire ayant recours à des réactions enzymatiques d'oxydo-réduction pour l'utilisation des nutriments comme sources de carbone et d'énergie. Parmi les caractéristiques biochimiques de *P. aeruginosa*, on retiendra la production d'une **cytochrome C oxydase** (test de l'oxydase positif), d'une nitrate réductase et d'une nitrite réductase permettant la réduction des nitrates (NO₃) en monoxyde d'azote (NO) puis en azote (N₂), ainsi que d'une arginine déiminase (ADH positive).

Enfin, l'identification de l'espèce *aeruginosa* peut être facilement et rapidement confirmée à partir de colonies grâce à l'analyse de spectres protéiques totaux par la technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF.

6. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

P. aeruginosa est **naturellement résistant** à de nombreux antibiotiques en raison :

- de la présence d'une membrane externe peu perméable aux petites molécules
- de la production constitutive d'un système d'efflux actif dénommé MexAB-OprM
- de la production inductible d'un système d'efflux actif dénommé MexXY(OprM)
- de la production d'une β -lactamase inductible à large spectre, AmpC
- de la production d'une β -lactamase à spectre restreint, OXA-50
- de la production d'une enzyme modificateur des aminosides APH(3')-IIb

Les antibiotiques habituellement actifs contre *P. aeruginosa* sont peu nombreux et d'usage hospitalier.

β -lactamines : pipéracilline (associée à l'inhibiteur de β -lactamase tazobactam), ceftazidime, céfépime, ceftolozane (associé au tazobactam), ceftazidime (associée à l'inhibiteur de β -lactamase avibactam), aztréonam, imipénème et méropénème

Aminosides : tobramycine et amikacine

Fluoroquinolones : ciprofloxacine

Polymyxines : polymyxine B et colistine

Autres : fosfomycine

Malheureusement, *P. aeruginosa* est capable de développer de nombreuses résistances, soit par l'activation de ses mécanismes intrinsèques (naturels), soit par l'acquisition de matériel génétique étranger véhiculé par des éléments mobiles (plasmides, transposons). Cette espèce bactérienne fait désormais partie de la liste des bactéries dont la résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique. En effet, aujourd'hui certaines souches ne sont sensibles qu'à un nombre limité d'antibiotiques, ce qui limite les options thérapeutiques et compromet l'efficacité des traitements. La **multirésistance** a une origine complexe et multifactorielle. Elle est conditionnée en partie par les habitudes de prescription en matière d'antibiotiques, la nature des activités cliniques, et l'adhésion plus ou moins forte des équipes soignantes aux consignes d'hygiène en milieu hospitalier.

Ainsi, l'antibiothérapie doit être adaptée en fonction des résultats de l'**antibiogramme**.

Le traitement des souches sauvages sensibles (n'ayant pas acquis de caractères de résistance) repose le plus souvent sur l'utilisation d'une **β-lactamine** telle que la ceftazidime (2g x 3/j) ou la pipéracilline (associée au tazobactam) (4g x 4/j), associée ou non à un aminoside ou une fluoroquinolone.

7. Prophylaxie-vaccinations

Brièvement, les recommandations générales d'hygiène hospitalière sur le lavage des mains (solutions hydro-alcooliques) et la décontamination du matériel médical comme les endoscopes restent de rigueur. Etant donné que l'environnement humide constitue le réservoir principal de *P. aeruginosa* à l'hôpital, une désinfection régulière à l'eau de javel de tous les sites potentiellement contaminés (lavabos, douches, toilettes,...) est recommandée ainsi qu'un traitement des canalisations si nécessaire (chloration, choc thermique, UV, filtration terminale). D'un point de vue individuel, le dépistage rectal systématique des patients porteurs de *P. aeruginosa* est recommandé à l'admission dans les services de réanimation. Bien que *P. aeruginosa* n'appartienne pas au groupe des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), des mesures d'isolement sont à envisager lorsqu'une souche multirésistante productrice de carbapénèmase est identifiée dans un établissement, afin d'éviter sa diffusion.

Actuellement, il n'existe pas de vaccin disponible pour la prévention de la colonisation bronchopulmonaire des patients atteints de mucoviscidose.

8. Points clefs à retenir

- Bactérie pathogène opportuniste
- Réservoir principalement hydrique
- Responsable de multiples infections nosocomiales, notamment broncho-pulmonaires
- Pathogène opportuniste majeur de la mucoviscidose
- Capable de développer une communication intercellulaire par *quorum sensing*
- Producteur de nombreux facteurs de virulence
- Bacille à Gram négatif non-fermentant, oxydase positif
- Naturellement résistant à de nombreux antibiotiques
- Capacité à devenir multirésistant