



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : de Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Mycologie et Biotechnologie Fongique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Interactions et voies de communication entre des pathogènes bactériens et fongiques

Présenté par : KAIM Roudaina

Le : 11/06/2024

HOSNA Riham

NOUIOUA Ilhem

Jury d'évaluation :

Président : Dr. DAHMANI Dahbia Ines (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. MEZIANI Meriem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr. MEGHNOUS Wissem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciement

La première et la dernière chose est pour Allah qui nous donne la capacité
suffisante

Pour Terminer ce travail.

Nous remercierons **DR. Hamane Douadi**, Directeur De laboratoire médical privé
Ibn Sina, pour avoir accepté de diriger ce travail, son

Encouragement et ses conseils.

A tous les membres du laboratoire privé Ibn Sina qui nous ont aidé à

Effectuer ce travail et spécialement monsieur Kellou Abd El Kader
et monsieur Bilel, responsables du service

Bactériologie.

Nous tenons à exprimer tout notre gratitude et remercier **Mme Meziani
Meriem** maitre de conférences " B" pour voir accepté d'encadrer notre travail,
pour ses conseils, et son aide.

Nos remerciements s'adresse également à **Mme Meghnous Wissem**, Maitre de
conférences "A " d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nos vifs remerciements **Mme Dahmani Dahbia Ines**, maitre de conférences " B"
d'avoir bien voulu accepter de présider le jury

Enfin nous remercierons chacune des personnes qui ont participés de près ou
de loin à la

Réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

﴿ واخر دعونا ان الحمد لله رب العالمين ﴾

*Avant tout, louange au Dieu le plus puissant pour ce qu'il nous a
Donné comme santé, volonté et surtout patience pour pouvoir achever ce
travail.*

Ce modeste travail est dédié spécialement

*A ma chère mère Sabrina, mon exemplaire de vie, qui m'a entouré
d'amour, de Courage, d'espoir. Qui m'a conseils et m'a soutenue sans
limite dans les moments les plus difficiles de ma vie, si je suis arrivée là
c'est bien grâce à lui.*

*A ma source de force, ma fierté et mon idole, mon père Samir, qu'il m'a
apporté de soutien tout au long de ma carrière.*

*Les mots ne suffisent pas à exprimer toute ma gratitude envers mes chers
parents.*

*A moi-même, malgré les obstacles et les moments de doute, J'ai su avancer
avec courage et ténacité. Chaque difficulté surmontée et chaque succès at-
teint témoignent de ma force et de ma volonté.*

*A mon frère oubaid et ma sœur loudjaina, je vous souhaite du succès et de
réussite dans vos vies et que dieu vous bénisse.*

*A ma grande mère Aichouch je vous remercie d'avoir nous
Élevés depuis l'enfance et de nous avoir aidées pour dépasser tous les
Difficultés de la vie. Merci pour votre sourire et pour vos
Encouragements.*

*A ma chère tante Micha et son fils faiz et à ma famille sans
Exceptions.*

*A mon bras droit, ma belle Ríham, pour tous ces sacrifices accomplis afin
de mener à bien ce travail, je te souhaite que du bonheur et*

Réussite

*A mes chères amies d'enfance Hesna, Safia, Níhed, merci pour votre
Encouragement, je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite et de*

Bonheur.

A la personne qui m'a toujours encouragé Ilyas.

*A mon encadreur Mme Meziani Meriem, pour avoir accepté de
Diriger ce travail. Son soutien et son encouragement*

A mes binômes Ríham et ílhem

Pour finir, à tous ceux qui m'ont soutenu pour terminer ce travail.

Kaím Roudáína

Dédicace

Grace a la volonté divine d'Allah notre dieu tout puissant et bien veillant qui a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail, que je Dédie.

À la chose la plus précieuse que j'ai, à celles qui représentent les femmes du monde ensemble, source d'amour et de tendresse, à celle qui n'a jamais dit non à mes exigences qui peut me supporter dans mes moments les plus difficiles de l'étude, ma très chère mère :

Saouli karima

A la prunelle de mes yeux, l'homme de ma vie, mon modèle, la lumière de mon chemin, le symbole du sacrifice pour notre réussite, mon très cher père :

Rachide. Je souhaite que j'aie réalisé l'un de vos rêves par ce modeste travail. Puisse Dieu vous accorder longue vie pleine de santé et de bonheur.

Mes chères sœurs : Selma, Nesrine, Sara et ses anges Mirou et Douma.

A ma meilleure copine : Manar

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A mes binômes : Roudaina et Riham.

A ma chère enseignante **Meziani Meriem**, qui n'a jamais hésité de m'encourager, son aide, ses conseils, ses connaissances scientifiques, je Vous remercie pour vos soutient permanent.

Dédicace

En premier lieu et avant tout, je prie **Dieu** de m'avoir donné la volonté et le courage

D'achever mes études.

J'ai l'honneur de dédie ce modeste travail

À mes chers parents, Papa **Ammar** et Maman **Yasmina**

Je vous adresse ma plus profonde gratitude pour votre confiance, votre amour ,votre soutien et vos encouragements constants.

J'espère être à la hauteur de vos sacrifices et vous rendre heureux.

À ma chère tante amima **Salima**, je vous remercier infiniment de votre encouragement et soutient et pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble.

À mes et sœurs **Raghad & Raounak** et mon frère **Ramy**, complices de mon enfance et amis indéfectibles, je dédie ce mémoire en souvenir de nos moments partagés et en témoignage de l'affection et l'amour qui nous lie.

Avec une profonde émotion, à **Cherif que Dieu ait son âme**, qui m'a quitté trop tôt mais dont le souvenir guide mes pas, qui m'a toujours soutenu et encouragé. Sa présence me manque cruellement, mais son souvenir restera à jamais gravé dans mon cœur.

À **Roudaina**, ma source de patience et de soutien inconditionnel, qui a été toujours avec moi durant la réalisation de ce mémoire, toute ma gratitude pour son amitié précieuse et ses encouragements. Je lui souhaite tout le bonheur et le succès dans sa vie, inshallah.

Aussi je tiens à remercier mes amis et surtout **Abdeslam** et mon âme sœur **Yousra**, pour leur présence constante, leurs fous rires et leur amitié sincère. Ce mémoire est autant le fruit de mon travail que de leur soutien inestimable.

Je tiens à exprimer ma gratitude sincère à **Mme Meziani Meriem** pour avoir accepté de diriger ce mémoire. Ses encouragements, ses directives et leur confiance en nous pour réussir ce travail.

J'adresse mes meilleurs vœux de réussite et de bonheur à mes binômes, **Roudaina** et **Ilhem**, ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien précieux dans la réalisation de ce mémoire.

Last but not least, I want to thank me for believing in me, for doing this hard work, for having no days off, for never quitting, for always being a giver and trying to give more than I receive, for just being me at all times

HOSNA RIHAM

Résumé

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif et l'un des agents pathogènes nosocomiaux importants, surtout chez les patients atteints de mucoviscidose et dans les unités de soins intensifs. L'objectif de ce travail est l'identification microscopique des souches isolées de divers prélèvements (urines, pus et crachat) au niveau de laboratoire d'analyses médical privé (Ibn Sina) ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques. Au cours de notre étude nous avons isolé 19 souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans une période de 9mois Ce germe a été isolé essentiellement dans les urines (58%), pus (32%) et crachat (10%), avec une dominance féminine (68%) par contre chez l'homme (32%), dans divers tranche d'âge des patients (16%) [1-20ans], (16%) [21-40ans], (16%) [41-60ans], (47%) [61-80ans], (5%) [81-100ans], nous avons observé une dominance dans la tranche d'âge de 60ans à 80ans. Une étude théorique a été réalisée sur les interactions, entre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et la levure *Candida albicans* et entre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et la moisissure *Aspergillus fumigatus*, pour déterminer le rôle de ces interactions dans le développement de la résistance aux antibiotiques.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux antibiotiques, interactions, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*.

ملخص

Pseudomonas aeruginosa هي جرثومة (-) Gram وهي من أهم مسببات الأمراض داخل المستشفيات، خاصةً لدى مرضى التليف الكيسي وفي وحدات العناية المركزة. هدفت هذه الدراسة إلى تحديد سلالات البكتيريا المجهرية المعزولة من عينات مختلفة (البول والقيح والبلغم) في مختبر ابن سينا الخاص للتحاليل الطبية، بالإضافة إلى أنماط مقاومتها للمضادات الحيوية. خلال دراستنا، قمنا بعزل 19 سلالة من *Pseudomonas aeruginosa* لمدة 9 أشهر. تم عزل هذه الجرثومة بشكل رئيسي من البول (58%) والقيح (32%) والبلغم (10%)، مع غالبية انثوية (68%) مقارنة بالذكور (32%). في الفئات العمرية المختلفة للمرضى (1-20 سنة) (16%)، (21-40 سنة) (16%)، (41-60 سنة) (47%)، (61-80 سنة) (5%)، (81-100 سنة) (5%)، لاحظنا غالبية في الفئة العمرية من 60 إلى 80 سنة. تم إجراء دراسة نظرية حول التفاعلات بين البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa*، و الفطر *Candida albicans*، و بين البكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* و الفطر *Aspergillus fumigatus* لتحديد دور هذه التفاعلات في تطوير مقاومة المضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: *Pseudomonas aeruginosa*، مقاومة المضادات الحيوية، التفاعلات، *Candida albicans*، *Aspergillus fumigatus*.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium and a major nosocomial pathogen, particularly in cystic fibrosis patients and intensive care units. The aim of this study was to identify microscopically the strains isolated from various samples (urine, pus, and sputum) at the Ibn Sina private medical analysis laboratory, as well as their antibiotic resistance profiles. During our study, we isolated 19 strains of *Pseudomonas aeruginosa* over a period of 9 months. This organism was isolated mainly from urine (58%), pus (32%), and sputum (10%), with a female predominance (68%) compared to males (32%). In various patient age groups (16%) [1-20 years], (16%) [21-40 years], (16%) [41-60 years], (47%) [61-80 years], (5%) [81-100 years], we observed a predominance in the age group of 60 to 80 years. A theoretical study was conducted on the interactions between the bacterium *Pseudomonas aeruginosa* and the yeast *Candida albicans* and between the bacterium *Pseudomonas aeruginosa* and the mold *Aspergillus fumigatus* to determine the role of these interactions in the development of antibiotic resistance.

Keywords : *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, interactions, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*.

Table des matières

Introduction	1
Revue bibliographique	
Chapitre 01.....	
Bactéries pathogènes responsables des infections.....	
1. Définition et causes des infections	3
2. Rôle et réactions du système immunitaire.....	3
2.1. Réponse immunitaire innée	4
2.2. Réponse immunitaire adaptative	4
3. Infections nosocomiales	5
3.1. Infection nosocomiales urinaires.....	5
3.2. Infection voie opératoire	5
3.3. Infection voie sanguin.....	6
4. Symptômes des infections	6
5. Traitement des infections.....	7
5.1. Généralités sur les antibiotiques	7
5.2. Mode d'action des antibiotiques	7
5.3. Classification des antibiotiques selon le mode d'action.....	8
5.3.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.....	8
5.3.2. Antibiotiques actifs sur les membranes	9
5.2.3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques	9
5.2.4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.....	10
5.2.5. Antibiotiques inhibent la synthèse des folates.....	10
6. Mucoviscidoses.....	10
6.1. Définition	10
6.2. Traitement des mucoviscidoses	11
6.2.1. Traitement du système respiratoire	11
6.2.2. Traitement du système digestif	11
7. Bactéries pathogènes	11
7.1. Pouvoir pathogène	12
7.2. Facteurs de virulence.....	12
8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13
8.1. Caractères morphologiques	13
8.2. Classification systématique	14
8.3. Caractères cultureux et biochimiques.....	14

8.4 Caractères génomiques	15
8.5. Pouvoir pathogènes.....	15
8.6. Factures de virulence.....	15
8.6.2. Flagelle.....	16
8.6.3. Pili de type IV	16
8.6.4. Lipopolysaccharides.....	16
9. La multirésistance chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
9.1. Résistance aux β -lactamines	17
9.1.1. Céphalosporinase codée par le gène chromosomique ampC	18
9.1.2. β -lactamases acquises	18
9.1.3. Systèmes d'efflux actif	19
9.1.4. Imperméabilité aux carbapénèmes	19
9.2. Résistance à la ciprofloxacine	20
9.3. Résistance aux aminosides.....	20
Chapitre 02.....	
Champignons pathogènes et l'interaction entre les bactéries et les champignons	
1. Champignons pathogènes	21
2. Pouvoir pathogène.....	21
3. <i>Aspergillus fumigatus</i>	21
3.1. Historique	21
3.2. Généralités.....	22
3.3. Classification systématique.....	22
3.4. Caractères morphologiques et cultureux :	23
3.5. Caractère génomiques	24
3.6. Identification du genre <i>Aspergillus</i>	24
3.6.1. Observation macroscopique	24
3.6.2. Observation microscopique	24
3.7. Pouvoir pathogène	24
3.8. Virulence d' <i>Aspergillus fumigatus</i>	25
4. <i>Candida albicans</i>	25
4.1. Historique	25
4.2. Généralités.....	25
4.3. Classification systématique.....	26
4.4. Caractères morphologiques et cultureux	26
4.5. Caractères biochimiques et identification.....	27
4.6. Caractères génomiques	27

4.7. Pouvoir pathogène	28
4.8. Facteurs de virulences	28
5. Interactions entre les microorganismes.....	29
5.1. Interactions infectieuses entre bactérie et moisissure	29
5.2. Interactions infectieuses entre bactérie et levure	31
Partie Expérimentale	
Matériels et méthodes	
1. Lieu et durée de stage.....	32
2. Matériel et méthodes	32
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32
2.1. L'examen microscopique	32
2.1.1. Examen à l'état frais	32
2.1.2. Coloration du GRAM.....	32
2.2. Culture et Isolement	34
2.3. Identification et Antibiogramme	34
2.3.1. La méthode manuelle	37
2.3.2. La méthode automatisée par VITEK 2	39
• <i>Candida albicans</i>	42
1. L'examen microscopique	42
1.1. L'examen à l'état frais	42
1.2. Coloration du GRAM.....	42
2 .Culture et isolement.....	42
Résultats et Discussion	
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43
1. Examen microscopique	43
1.1. Etat frais	43
1.2. Coloration de GRAM.....	43
2. Culture et Isolement.....	43
3. Identifications et Antibiogramme	44
4. Répartition des patients infectés par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46
4.1. Selon le type de prélèvement	46
4.2. Selon le sexe	47
4.3. Selon l'âge.....	48
• <i>Candida albicans</i>	49
1. Examen microscopique	49
1.1. Etat frais	49

1.2. Coloration de Gram	50
1.3. Isolement et culture	50
• Les interactions entre les bactéries et les champignons.....	52
1. L'interaction entre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Candida albicans</i>	52
2. L'interaction entre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Aspergillus fumigatus</i>	54
Conclusion.....	57
Références bibliographiques.....	58

Liste des abréviations

Acq : Acquise

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AES: Automated Expert System

A.fumigatus: *Aspergillus fumigatus*

AmpC : Adénosine monophosphate cyclique

AmpR : Adénosine monophosphate régulateur

AmpD : Adénosine Monophosphate Deaminase

ARN : Acide Ribonucléique

ARNr : Acide Ribonucléique ribosomique

ATB : Antibiotique

BLSE : β -Lactamase à Spectre Etendu

C. albicans : *Candida albicans*

CARB : les lactamases de type PSE

CMB : Concentrations minimales bactéricides

CMI : Concentrations minimales inhibitrices

CMH : Complexe antigène-majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

D : Diamètre critique

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

FK : Fibrose kystique

GC : Guanine Cytosine

HSL : Homosérines lactones

I : Intermédiaire

IgD : Immunoglobulines D

IgM : Immunoglobulines M

IL-2 : Interleukine-2

IU : infection urinaire

IUN : infections urinaires nosocomiales

IST : Infections Sexuellement Transmises

Kb : Kilobase

LB : Lymphocytes B

LPS : Lipopolysaccharides

LT : Lymphocytes T

Mb : Mégabase

MCF: Mac Farland

MDR : multi-drug resistant

ml : millilitre

mm : millimètre

MST : Maladies Sexuellement Transmissibles

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAVM : Pneumonies acquises sous ventilation mécanique

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PDR : Pan-Drug resistant

pH : potentiel d'hydrogène

PLP : Protéines Liant les Pénicillines

PQS : Pseudomonas quinolone signal

PRR : récepteurs de reconnaissance de motifs de pathogènes

QS: quorum sensing

R: Résistante

Rmt: ribosomal methyltransferase

S: Sensible

Saps: Secreted aspartyl proteinases

TIGR: The Institute for Genomic Research

TP4 : Pili de type IV

TR : Toll Receptors

µl : microlitre

µm: micromètre

XDR: extremely drug resistant

Liste des figures

Figure 1: Schéma des différents types des leucocytes.....	4
Figure 2: Les différents types d'infections nosocomiales	6
Figure 3: Image tridimensionnelle de <i>P. aeruginosa</i> générée par ordinateur 3D.....	14
Figure 4: Génome de <i>P. aeruginosa</i>	15
Figure 5: Formation du biofilm chez <i>P. aeruginosa</i>	16
Figure 6: Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries.....	19
Figure 7: Représentation d'une tête aspergillaire.....	23
Figure 8: <i>Candida albicans</i>	27
Figure 9: Différentes étapes de la coloration de GRAM.	34
Figure 10: L'appareil de VITEK 2 COMPACT.....	35
Figure 11: La machine VITEK2 et la cartouche d'identification.....	36
Figure 12: Un aperçu sur la culture bactérienne avant et après l'incubation.	39
Figure 13: Les étapes de la méthode d'antibiogramme automatisée.....	41
Figure 14: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sous microscope G×100.....	43
Figure 15: Culture pure de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
Figure 16: Répartition des patients selon le type de prélèvement.	47
Figure 17: Répartition des patients selon le sexe.....	48
Figure 18: Répartition des patients selon l'âge.	49
Figure 19: <i>Candida albicans</i> sous microscope G×100.....	50
Figure 20: La culture de la souche <i>candida albicans</i> sur milieu sabouraud.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1: Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.	8
Tableau 2: Antibiotiques actifs sur les membranes.....	9
Tableau 3: Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques.....	9
Tableau 4: Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.....	10
Tableau 5: Antibiotiques inhibent la synthèse des folates.	10
Tableau 6: Critères de catégorisation selon les valeurs critiques.....	38
Tableau 7: La résistance et la sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45
Tableau 8: Répartition selon type de prélèvement.	46
Tableau 9: Répartition des patients selon le sexe.....	47
Tableau 10: Répartition des patients selon l'âge.....	48

Introduction

Introduction

Les microorganismes forment un groupe extrêmement varié d'organismes microscopiques. Ils diffèrent par leur forme, leur taille et leur mode de vie. Parmi les différentes catégories de microorganismes, on trouve les bactéries, les mycètes (levures et moisissures), les protozoaires et les virus. Ces organismes microscopiques de manière complexe et sophistiquée. Ils peuvent s'associer pour accomplir des tâches communes. Ils peuvent également se concurrencer pour les ressources nutritives et produire des toxines qui entraînent la mort d'autres microorganismes. Ces interactions jouent un rôle crucial dans le fonctionnement des écosystèmes et influencent la santé humaine [1].

Les infections nosocomiales représentent un défi majeur pour les hôpitaux. Ces infections affectant négativement les patients et augmentant leur mortalité [2].

Pseudomonas aeruginosa, un bâtonnet aérobique Gram négatif, se distingue comme l'un des agents les plus résistants responsable d'infections nosocomiales [3]. En effet, il est responsable de 10 à 11% de l'ensemble de ces infections en raison de sa résistance au nombreux antimicrobiens. *P. aeruginosa* est impliqué dans les infections respiratoires, urinaires et des plaies [4].

La mucoviscidose est l'une des maladies génétique, se caractérise par une accumulation anormale de mucus, des infections chroniques et une inflammation, aboutissant à une détérioration progressive des poumons et à une insuffisance respiratoire [5]. Les voies respiratoires des patients atteints de la fibrose kystique (la mucoviscidose) hébergent un ensemble complexe et diversifié de micro-organismes, favorisant des interactions entre différentes espèces. Ces interactions peuvent jouer un rôle important dans l'aggravation de la maladie [6]. *P.aeruginosa* et *A.fumigatus* sont deux pathogènes majeurs chez les patients atteints de mucoviscidose. Ces microorganismes coexistent souvent dans les voies respiratoires des patients atteints de la mucoviscidose [7].

Il existe une interaction pathogène entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Ces pathogènes opportunistes sont souvent retrouvés dans le tractus respiratoire des patients intubés et ventilés en réanimation. In vitro, *P. aeruginosa* profite des formes filamenteuses de *C. albicans* et exerce un effet fongicide qui limite la croissance de ce dernier chez l'hôte [8].

Nous avons réalisé ce travail dans le but de :

- Rechercher et identifier les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*, à partir des différents prélèvements (pus, urine et crachat).
- Effectuer un antibiogramme pour déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*.
- Etudier les interactions entre les bactéries et les champignons, plus précisément entre *P. aeruginosa* et *C.albicans* ; *P.aeruginosa* et *A.fumigatus*.

Revue bibliographique

Chapitre 01

Bactéries pathogènes responsables des infections

1. Définition et causes des infections

Les infections sont des affections médicales qui surviennent par la présence et la multiplication d'agents pathogènes dans le corps humain. Ces agents pathogènes, tels que les bactéries, les virus, les champignons ou les parasites, ont la capacité de pénétrer dans le corps et peuvent causer des dommages aux cellules hôtes et déclencher une réaction inflammatoire du système immunitaire.

Les infections se transmettent par différents moyens, notamment les muqueuses, les plaies et même les piqûres d'insectes. La transmission d'agent pathogène peut être aussi effectuée par contact avec des surfaces contaminées, par l'inhalation d'agents pathogènes présents dans l'air et par la consommation d'aliments ou d'eau contaminés. Certaines infections peuvent également être acquises à la naissance ou par le biais de pratiques à risque, telles que des relations sexuelles non protégées ou l'utilisation de seringues partagées [9]. Lorsqu'un agent pathogène pénètre dans le corps, il peut déclencher une réponse immunitaire qui vise à éliminer l'envahisseur. Cependant, dans certains cas, les agents pathogènes parviennent à échapper à cette réponse immunitaire et se multiplient de manière exponentielle, ce qui entraîne des symptômes et des signes d'infection localisés, ciblant une partie spécifique du corps, ou bien se propager de manière systémique dans tout l'organisme [10]. Leur gravité peut varier considérablement en fonction du type d'agent pathogène impliqué, du stade de l'infection et de l'état de santé général du patient. Les infections sont aussi une préoccupation majeure pour la santé publique car elles peuvent être transmises facilement d'une personne à une autre.

Il existe plusieurs types d'infections, tels que les infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. Chaque type d'infection est causé par un agent pathogène spécifique et présente des caractéristiques spécifiques en termes de symptômes et de traitements.

2. Rôle et réactions du système immunitaire

Le système immunitaire est une structure complexe, qui assure la défense de l'organisme contre les agents étrangers ou nocifs. Le rôle du système immunitaire consiste à identifier et distinguer les éléments étrangers (exogènes) des éléments appartenant à l'organisme (endogènes) grâce aux molécules d'identification (antigènes) présentes à leur surface, puis d'éliminer ces derniers. Il se compose de divers éléments, tels que les anticorps, les globules blancs (les neutrophiles, les basophiles, les lymphocytes, les monocytes ou macrophages) [11], les ganglions lymphatiques et le tissu réticulaire (Figure 01) [12].

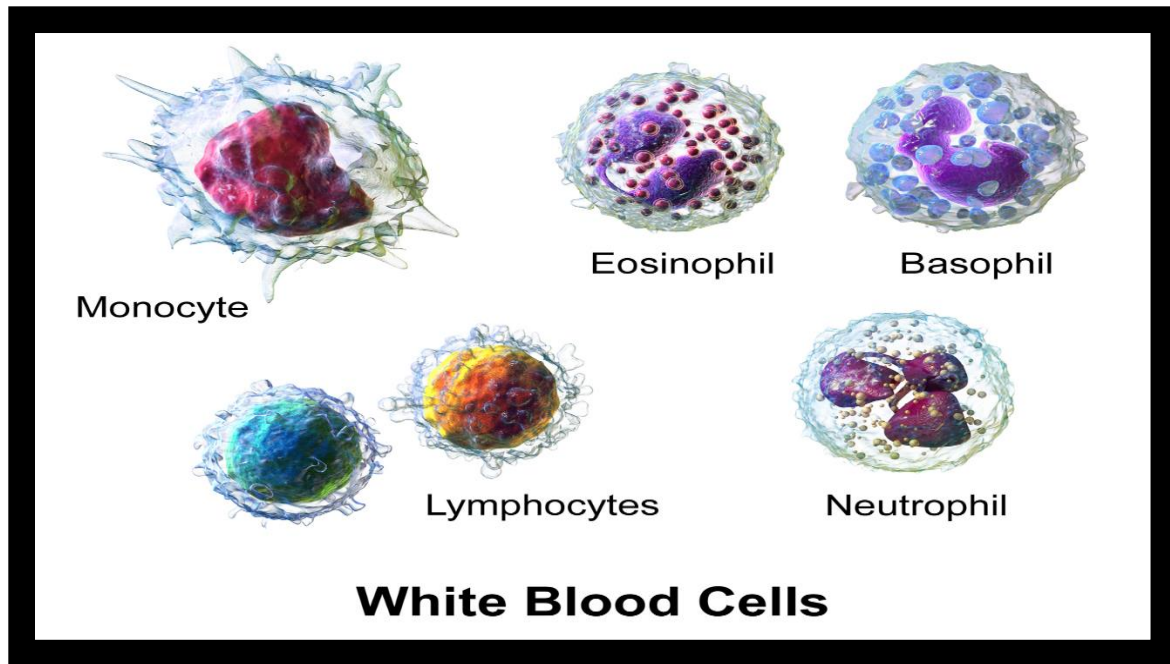


Figure 1: différents types des leucocytes [13].

2.1. Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes, étant active dès la naissance et ne nécessitant pas de pré-activation spécifique. Elle comporte divers mécanismes de protection, comprenant les barrières physiques comme la peau et les muqueuses, ainsi que des réponses inflammatoires et l'action de cellules immunitaires innées telles que les macrophages et les neutrophiles. Ces cellules possèdent des récepteurs appelés PRR (récepteurs de reconnaissance de motifs de pathogènes) qui leur permettent de détecter les antigènes des envahisseurs et de libérer des médiateurs chimiques tels que les cytokines, attirant ainsi les leucocytes circulants vers le site infecté. La diapédèse, processus par lequel les leucocytes migrent du réseau sanguin vers le site infecté, est un élément clé de cette réponse. L'immunité innée agit indépendamment des antigènes spécifiques des agents infectieux et ne développe pas de mémoire immunitaire [14].

2.2. Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative désigne la capacité du système immunitaire à identifier et à réagir spécifiquement aux antigènes étrangers. Elle se distingue par sa capacité à viser des antigènes précis et à former une mémoire immunologique, facilitant ainsi une réponse plus rapide et plus efficace en cas de futures infections par le même agent pathogène. Cette réponse

adaptative nécessite la collaboration de diverses cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et B ainsi que les cellules présentatrices d'antigènes. Ce processus complexe de reconnaissance des antigènes et de production d'anticorps permet à notre système immunitaire de garantir une protection à long terme contre les infections et les maladies [15].

3. Infections nosocomiales

Les infections nosocomiales également connues sous le nom d'infections associées aux soins de santé, sont des infections qui se développent chez les patients pendant leur traitement médical. Ces infections sont répandues à l'échelle mondiale, touchant à la fois les pays développés et en développement. Elles résultent généralement d'un séjour prolongé à l'hôpital et importantes. Les types courants d'infections nosocomiales incluent les infections sanguines liées aux cathéters centraux, les infections urinaires associées aux cathéters, les infections post-opératoires et la pneumonie associée à la ventilation (Figure 02). Les agents pathogènes responsables de ces infections peuvent être des bactéries, des virus ou des champignons ou des parasites.

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 15 % des patients hospitalisés contractent ces infections. Les sources de transmission comprennent l'environnement hospitalier, le personnel médical et d'autres patients infectés, soulignant ainsi l'importance de limiter la propagation de ces infections pour des raisons préventives. De plus, les déchets hospitaliers représentent une source potentielle d'agents pathogènes, avec environ 20 à 25 % de ces déchets considérés comme dangereux [16].

3.1. Infection nosocomiales urinaires

Les infections urinaires nosocomiales (IUN) représentent plus d'un tiers de toutes les infections nosocomiales et sont encore plus fréquentes dans les services de moyen séjour, où elles constituent plus de la moitié des infections [17].

3.2. Infection voie opératoire

Les infections survenant au site opératoire sont des complications fréquentes de la chirurgie, constituant entre 15% et 25% des infections acquises en milieu hospitalier. Leur incidence est estimée entre 2% et 5% .Dans les services de chirurgie, la plaie opératoire elle-même représente une altération significative des défenses locales. Ces infections se manifestent par la présence de pus au site opératoire ou par la nécessité d'une réouverture par le chirurgien, qu'une

contamination microbiologique soit avérée ou non. Bien que l'application rigoureuse des mesures d'asepsie et la généralisation de l'antibioprophylaxie aient considérablement réduit l'incidence du micro-organisme, leur mortalité et leur morbidité, les infections post-opératoires restent un problème quotidien en raison de la complexité de certaines interventions chirurgicales, du statut immunodéprimé des patients et de la prévalence croissante de germes résistants dans les milieux hospitaliers. Le taux de mortalité directement ou indirectement lié à l'infection de la plaie opératoire est estimé entre 0,6% et 1,9% des cas [18].

3.3. Infection voie sanguin

Les septicémies nosocomiales se réfèrent aux infections sanguines graves qui se développent chez les patients hospitalisés et qui sont causées par des agents pathogènes présents dans l'environnement hospitalier. Ces infections sont souvent associées à des dispositifs médicaux invasifs tels que les cathéters intraveineux ou les sondes, et peuvent être le résultat d'une mauvaise hygiène des soins de santé ou de la résistance aux antibiotiques [18].

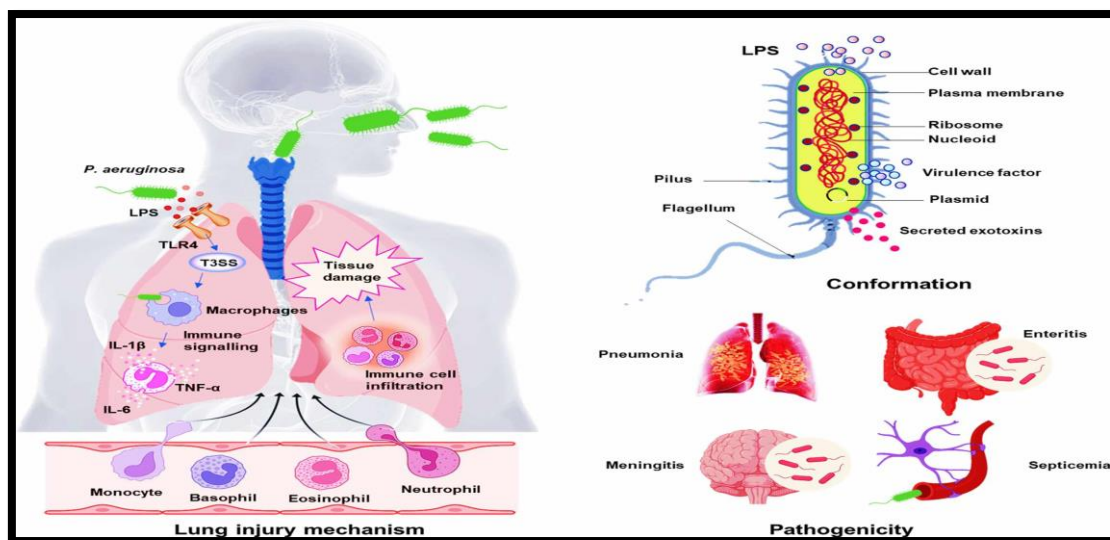


Figure 2: Les différents types d'infections nosocomiales [19].

4. Symptômes des infections

Les symptômes d'une infection bactérienne peuvent varier en fonction de l'endroit de l'organisme affecté. Cependant, certains symptômes communs incluent la fièvre, des signes locaux d'infection, des douleurs corporelles, des maux de tête, de la fatigue, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, des douleurs articulaires, ainsi que des symptômes spécifiques à l'organe infecté, tels que la toux dans les infections respiratoires ou la dysurie dans les

infections urinaires. Il est important de consulter un professionnel de la santé pour un diagnostic et un traitement appropriés en cas de suspicion d'infection bactérienne [20,21, 22, 23].

5. Traitement des infections

Les antibiotiques sont des médicaments biologiques qui éliminent les micro-organismes, souvent utilisés pour traiter les infections, mais aussi pour réduire la population bactérienne dans le corps. Ils sont pris pour prévenir la propagation des infections et peuvent inhiber la croissance ou tuer certains types de bactéries. Les antibiotiques populaires incluent la tétracycline, la doxycycline, la minocycline, l'érythromycine et la céphalosporine. Ils sont efficaces contre diverses infections, notamment la sinusite, l'infection nosocomiale et les infections urinaires. Cependant, leur utilisation est restreinte dans certains cas, notamment lorsque le système immunitaire est affaibli, laissant place aux infections bactériennes [24].

Le choix d'antibiotiques comme un traitement dépend de :

- le site infectieux
- la bactérie et sa sensibilité
- Terrain sous-jacent [24]

5.1. Généralités sur les antibiotiques

Les antibiotiques comme la pénicilline, la streptomycine et d'autres médicaments révolutionnaires illustrent les avancées majeures de la médecine du XXe siècle dans la lutte contre de nombreuses maladies infectieuses. Ces produits, dérivés de sources naturelles et dotés de propriétés antimicrobiennes, ont profondément transformé la pratique médicale et modifié le paysage de l'industrie pharmaceutique. Les antibiotiques, qu'ils soient issus d'organismes vivants, synthétisés chimiquement ou semi-synthétiques, présentent des caractéristiques telles qu'une activité antibactérienne, une efficacité dans des environnements organiques, et une capacité d'absorption et de diffusion optimales dans l'organisme. Ils sont capables d'entraver directement la croissance des micro-organismes à des concentrations qui sont tolérées par l'hôte [25].

5.2. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques ciblent des processus métaboliques essentiels à la survie bactérienne au niveau moléculaire. Leur action peut se diviser en deux principaux mécanismes :

Une toxicité sélective visant des éléments clés comme :

- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.
- Dégradation de la membrane plasmidique.

- Inhibition de la synthèse des folates.
- la synthèse des protéines et des acides nucléiques (ARN et ADN).
- Les inhibiteurs de la petite sous-unité ribosomique.
- Les inhibiteurs de la grande sous-unité ribosomique.

Une inhibition compétitive : où l'antibiotique agit comme un substitut structural, interférant avec une fonction vitale de la bactérie [26].

5.3. Classification des antibiotiques selon le mode d'action

5.3.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

Le tableau ci-dessous représente les familles des antibiotiques responsables d'inhibition de la synthèse du peptidoglycane :

Tableau 1: Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.

Familles	Spectre	Type d'action	Mode d'action
Fosfomycines [27]	Large	Bactéricide	Inhibition de L'enzymes MurA (UDP-N-acétylglucosamine pyruvyltransférase)
Vancomycine [28]	Etroit	Bactéricide	Fixation sur les 2 derniers acides aminés (D-ala) constituant le précurseur du peptidoglycane
Betalatamine [29]	Selon le groupe	Bactériostatique et Bactéricide	Fixation et inhibition des PLP (Protéines Liant les Pénicillines)

5.3.2. Antibiotiques actifs sur les membranes

Le tableau suivant représente la famille des Polymyxines qui réagies sur les membranes :

Tableau 2: Antibiotiques actifs sur les membranes.

Familles	Spectre	Type d'action	Cible
Poly-myxines [30]	BGN	Bactéricide	Altération de la membrane externe (Les phospholipides de la Membrane bactériennes)

5.2.3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques

Le tableau suivant montre les familles des antibiotiques qui sont responsables d'inhibition de la synthèse protéique :

Tableau 3: Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques.

Familles	Spectre	Type d'action	Mode d'action
Macrolides [31]	Cocci, & BG+	Bactériostatique	Fixation sur la sous-unité 50S
Aminosides [32]	Inactifs sur les anaérobies	Bactéricide	Fixation sur la sous-unité ribosomale 30S
Acide fusidique [33]	Staphylocoques	Bactériostatique à faible & bactéricide à forte dose	Fixation et inhibition des PLP (Protéines Liant les Pénicillines)

5.2.4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

Le tableau suivant montre les familles des antibiotiques qui sont responsables d'inhibition des acides nucléiques :

Tableau 4: Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.

Familles	Spectre	Type d'action	Mode d'action
Rifampicines [32]	Staphylocoques & mycobactéries	Bactéricide	Inhibition de l'ARN polymérase
Quinolones [34]	Large	Bactéricide	Blocage de la synthèse de l'ADN

5.2.5. Antibiotiques inhibent la synthèse des folates

Le tableau suivant montre la famille d'antibiotique qui est responsable d'inhibition de la synthèse des folates :

Tableau 5: Antibiotiques inhibent la synthèse des folates.

Familles	Spectre	Type d'action	Mode d'action
Sulfamides [35]	Entérobactéries Staphylocoques	Isolément Bactériostatique, En association bactéricide	Les sulfamides inhibent la Dihydroptéroate synthétase

6. Mucoviscidoses

6.1. Définition

La mucoviscidose, une maladie autosomique récessive, affecte les cellules responsables de la production de mucus et de sueurs, avec des conséquences graves, notamment au niveau pulmonaire où elle entraîne la mort de 80% des patients. À ce jour, plus de 1900 mutations du gène CFTR, dont la mutation "F508del", la plus courante, ont été identifiées. Ces mutations perturbent les échanges ioniques, entraînant un épaissement du mucus qui obstrue les voies

Respiratoires et favorise les infections pulmonaires, notamment par *Pseudomonas*. Dans le système digestif, le mucus épais bloque les canaux pancréatiques et biliaires, perturbant l'écoulement des enzymes et de la bile dans le duodénum, ce qui entraîne des problèmes d'absorption et de digestion [36].

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie souvent associée aux infections pulmonaires chez les personnes atteintes de mucoviscidose, mais elle ne cause pas directement la maladie. Les personnes atteintes de mucoviscidose sont plus susceptibles de développer des infections pulmonaires à cause de leur mucus épais et collant, ce qui crée un environnement propice à la croissance des bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* [37].

6.2. Traitement des mucoviscidoses

6.2.1. Traitement du système respiratoire

- Utilisation d'antibiotiques comme Ivacaftor [37].
- Contrôle de l'inflammation des voies respiratoires avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens [37].
- Réduction de la viscoélasticité et facilitation de l'élimination du mucus par l'utilisation d'agonistes β -inhalés avec de l'oxygène humidifié, ainsi que par l'administration d'une solution saline hypertonique à 3-6% [37].

6.2.2. Traitement du système digestif

- Prévention ou traitement des occlusions intestinales par réhydratation orale, laxatifs osmotiques et lavements de contraste hyperosmolaires [37].
- Supplémentation en enzymes pancréatiques (PERT) pour l'insuffisance pancréatique, contenant diverses combinaisons de protéases, lipases et amylases [37].

7. Bactéries pathogènes

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires ubiquitaires que l'on peut les trouver partout dans le sol, l'air et l'eau, et jouent un rôle crucial dans le domaine médical tant positif que négatif. Certaines bactéries peuvent causer des infections et des maladies chez les humains elles sont dites pathogènes. Les bactéries pathogènes provoquent des maladies en envahissant le corps et en perturbant son fonctionnement normal. Elles peuvent produire des toxines, ou déclencher une réponse inflammatoire excessive [38].

7.1. Pouvoir pathogène

Le pouvoir pathogène d'un agent infectieux est crucial pour sa capacité à causer des maladies chez un hôte. Cela implique son aptitude à envahir, coloniser et se reproduire dans l'organisme hôte, ainsi que sa capacité à perturber les fonctions normales de celui-ci. Cette section analyse en détail les critères définissant ce pouvoir pathogène, qui est essentiel dans l'étude des maladies infectieuses. Les critères habituels incluent la virulence, la charge infectieuse et l'évolution de la maladie. La virulence se réfère à la capacité de l'agent pathogène à causer des dommages à l'hôte, certains étant hautement virulents et pouvant provoquer des maladies graves, voire mortelles. La charge infectieuse, quant à elle, correspond à la quantité d'agent pathogène dans l'organisme hôte, augmentant les risques d'une infection grave. Certains agents peuvent causer des maladies aiguës, d'autres des infections chroniques. Comprendre ces critères permet une meilleure évaluation des risques d'une infection spécifique et la mise en place de mesures de prévention et de traitement adaptées [39].

7.2. Facteurs de virulence

Un facteur de virulence représente une entité fondamentale et spécifique d'un agent pathogène qui lui confère la capacité de déclencher et propager une maladie au sein de son hôte. Par conséquent, ce facteur peut comprendre une multitude de composants diversifiés tels que des protéines à activité enzymatique, des enzymes aux fonctions variées, et d'autres molécules clés, qui facilitent l'entrée de l'agent pathogène au sein des cellules de l'hôte, lui permettent de survivre efficacement à l'intérieur de l'organisme infecté et de contourner habilement la réponse immunitaire de ce dernier. La compréhension et l'analyse approfondies des facteurs de virulence permettent donc de révéler les mécanismes exacts par lesquels ces agents pathogènes interagissent avec leur hôte, et ainsi de fournir des bases solides pour le développement de stratégies de prévention et de traitement efficaces contre les infections [40].

Pour les bactéries par exemple, les facteurs de virulence peuvent inclure des structures comme les flagelles pour la mobilité, les pili pour l'adhérence aux cellules hôtes, les capsules pour l'échappement du système immunitaire, ainsi que des toxines qui endommagent les cellules de l'hôte [40].

Parmi les principaux éléments de virulence qui favorisent l'activité des agents pathogènes lors de leur intrusion dans les défenses de l'hôte, on distingue :

- **La présence d'une capsule** : Certains microorganismes sont dotés d'une capsule qui les protège de la phagocytose, augmentant ainsi leur virulence par rapport aux formes non encapsulées.

Cependant, les anticorps spécifiques peuvent se fixer à cette capsule bactérienne, facilitant ainsi leur élimination par phagocytose.

- **L'action des enzymes** : Les protéines bactériennes possèdent des propriétés enzymatiques qui favorisent leur propagation dans les tissus environnants. Certains agents pathogènes peuvent même pénétrer à l'intérieur des cellules eucaryotes intactes, notamment à travers les surfaces muqueuses. Par exemple, certaines bactéries produisent des protéases spécifiques de l'IgA, qui désactivent les anticorps sécrétoires à la surface des muqueuses.

- **La production de toxines** : Les microorganismes peuvent libérer des toxines, appelées exotoxines, qui peuvent déclencher ou aggraver des maladies. Ces molécules protéiques se fixent généralement à des récepteurs spécifiques des cellules cibles. À l'exception des toxines présynthétisées responsables de certaines toxi-infections alimentaires, les toxines sont généralement produites par les microorganismes au cours de l'infection [40].

Par ailleurs, les endotoxines sont des lipopolysaccharides produits par les bactéries Gram négatives et font partie de leur paroi cellulaire externe. Elles déclenchent des réponses immunitaires et inflammatoires complexes, contribuant significativement à la morbidité associée aux infections bactériennes sévères [40].

8. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa a été isolée en 1882 pour la première fois par un pharmacien carl Gessard qui a démontré que cet organisme c'est un bacille pyocyanique pigmentée de couleur bleue verte (la pyocyanine et la pyoverdine) [41].

8.1. Caractères morphologiques

P. aeruginosa dénommée aussi « pyocyanique » est un bacille à Gram négatif, aérobie stricte, qui possède un flagelle polaire permettant sa mobilité. Il est non sporulé et se présente sous forme bâtonnets de 1 à 3 μm de long et 0,5 à 1 μm de large (Figure 03). Il est Caractérisé par sa couleur vert fluorescent grâce à deux pigments : la pyoverdine et la pyocyanine et plus rarement de couleur rouge, pyorubine [42, 43].

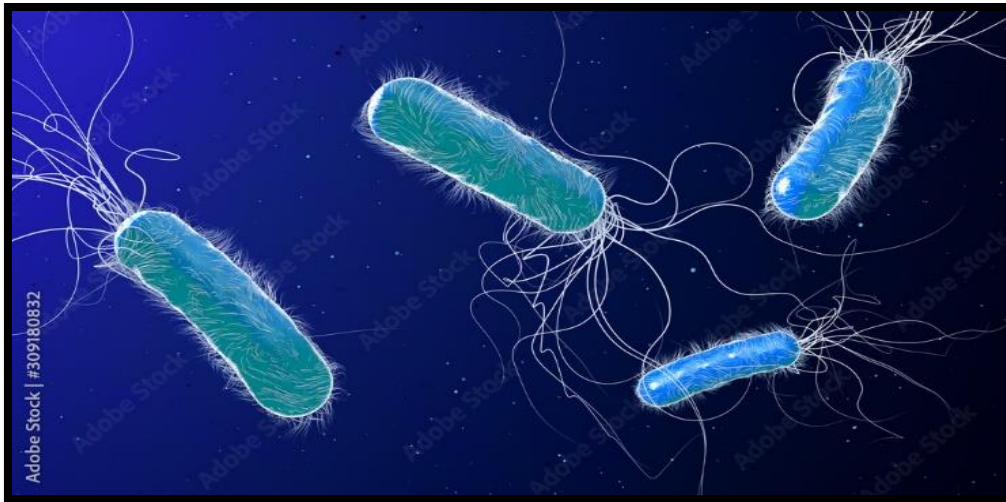


Figure 3: Image tridimensionnelle de *P. aeruginosa* générée par ordinateur 3D [44].

8.2. Classification systématique

Pseudomonas aeruginosa appartient à [45] :

Règne	Bacteria
Embranchement	Prokaryota
Division	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Pseudomonadales
Famille	Pseudomonadaceae
Genre	<i>Pseudomonas</i>
Espèce	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

8.3. Caractères cultureux et biochimiques

P. aeruginosa peut croître à des températures entre 25° et 42°C, avec un optimum de 37°C. Il est facilement cultivable dans un milieu ordinaire à 37°C pendant 24h. En aérobiose, son métabolisme est oxydatif, il peut pousser aussi dans l'anaérobiose en utilisant le nitrates comme substrat, par ailleurs cette espèce capable de dégager une odeur aromatique caractéristique de seringa due à la production d'ortho aminoacétophénone, non liée à la production de pigment et à l'intermédiaire du métabolisme du tryptophane [46, 47].

8.4 Caractères génomiques

Le génome de *Pseudomonas aeruginosa* est complètement séquencé en 2000 par Stover *et al.*, cette espèce possède un grand génome bactérien est de 6.3 méga bases avec 5570 séquences codantes et pour GC% 66% (Figure 04) [48].

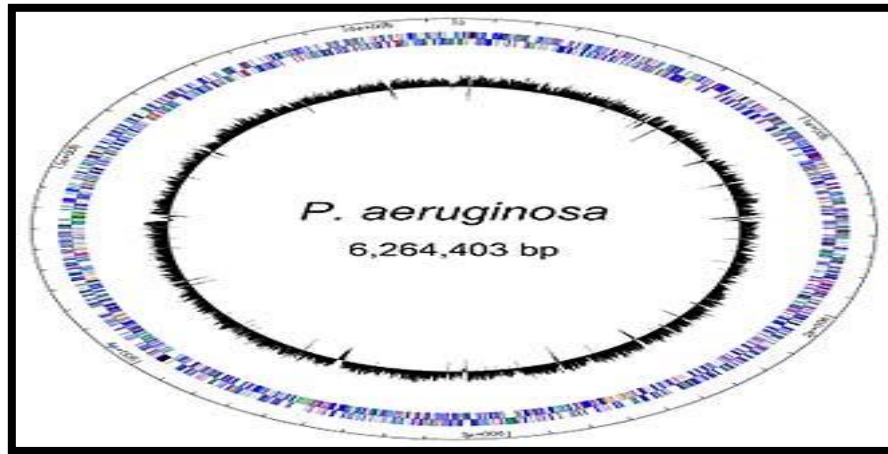


Figure 4: Génome de *P. aeruginosa* [49].

8.5. Pouvoir pathogènes

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste, responsable de divers types d'infections chez les humains particulièrement les immunodéprimés, les grands brûlés, les personnes atteintes de mucoviscidose et dans les services intensifs [47].

8.6. Factures de virulence

Les facteurs virulence jouant un rôle très important dans la pathogénicité de cette bactérie, voici les plus importants facteurs de virulence :

8.6.1. Biofilm

Pseudomonas aeruginosa possède la capacité de former un "biofilm", ce qui diminue l'efficacité des traitements et favorise la colonisation de l'hôte. Ainsi, chez les patients souffrant d'infections chroniques telles que la mucoviscidose, les plaies chroniques et la rhinosinusite chronique, des biofilms hautement structurés peuvent se former. Le défi consiste à diagnostiquer les infections à *P. aeruginosa* à un stade précoce, avant le développement du biofilm, afin d'améliorer l'efficacité des traitements antibiotiques (Figure 05) [47,50].

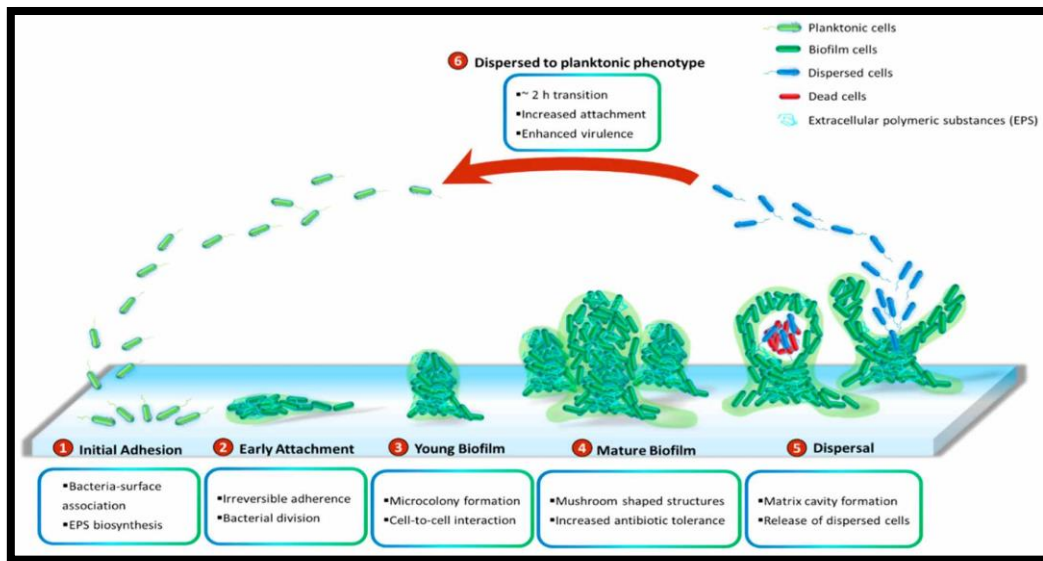


Figure 5: Formation du biofilm chez *P. aeruginosa* [51].

8.6.2. Flagelle

Pseudomonas aeruginosa est doté d'un unique flagelle monotriche polaire qui est crucial pour sa mobilité, il est de type "swimming". Il joue plusieurs rôles, il confère à la bactérie son chimiotactisme et participe à la virulence, en déclenchant une réponse inflammatoire par son interaction avec les récepteurs Toll, TLR5 et TLR2, entraînant ainsi la production d'IL-8, d'IL-6 et de mucine. De plus, il joue un rôle crucial dans les premières étapes du développement des biofilms bactériens [52].

8.6.3. Pili de type IV

Les pili de type IV (TP4) connus aussi sous le nom les fimbriae sont les principales protéines d'adhésion de *P. aeruginosa*, jouant un rôle crucial dans l'attachement aux cellules épithéliales hôtes, ainsi que dans les mouvements de type "twitching" et "swarming". De plus, ces structures interagissent avec les glycosphingolipides asialo GM1 et asialo GM2 présents à la surface des cellules épithéliales pulmonaires. Leur expression est régulée par le système pilS/pili. Ces pili sont également importants dans la transformation naturelle et l'initiation des infections bactériophages. En parallèle, les trois systèmes Cup (Cup A, Cup B et Cup C) jouent un rôle crucial dans l'attachement aux surfaces et la formation de biofilms [53].

8.6.4. Lipopolysaccharides

Les lipopolysaccharides (LPS) se trouvent dans la membrane externe des bactéries Gram négatif et sont considérés comme l'un des principaux facteurs de virulence de *P. aeruginosa*.

Ils protègent la bactérie contre la lyse provoquée par le sérum de l'hôte. Le LPS est une endotoxine qui peut entraîner une stimulation excessive du système immunitaire, pouvant conduire à un choc septique, dans les cas les plus graves à la mort. Les LPS jouent également un rôle dans la stimulation de la réponse inflammatoire et dans l'interaction avec le tissu hôte de la bactérie. *P. aeruginosa* est capable de synthétiser différents types de LPS, notamment les types A et B [54, 55].

9. La multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

La multirésistance chez *P. aeruginosa* est généralement définie comme une résistance ou une diminution de la sensibilité à au moins trois catégories d'antibiotiques actifs contre les souches sauvages, notamment les β -lactamines à l'exception des carbapénèmes [4].

9.1. Résistance aux β -lactamines

Le phénotype sauvage de *P. aeruginosa* combine divers mécanismes de résistance, à la fois enzymatiques (β -lactamases) et non enzymatiques (efflux et imperméabilité), qui sont exprimés à un faible niveau, contribuant ainsi à des résistances qualifiées de "naturelles"[4].

L'émergence de la résistance aux β -lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa* est le résultat de diverses mutations telles que la surproduction de la céphalosporinase constitutive AmpC, l'augmentation des systèmes d'efflux actifs, la diminution de la perméabilité membranaire et l'introduction de gènes exogènes. La propagation de différentes β -lactamases, y compris les métallos-carbapénémases et les oxacillinases à spectre élargi, nécessite une reconnaissance rapide de la part des biologistes. De plus, la résistance aux aminosides, souvent due à l'acquisition d'enzymes modifiantes ou de méthylases, ainsi que la surexpression des pompes d'efflux, est fréquente. Les mutations dans la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase sont principalement responsables de la résistance aux Fluoroquinolones, tandis que la surexpression des pompes d'efflux contribue également à ce phénomène. Ces mécanismes combinés peuvent engendrer des souches multi résistantes ou toto-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*, une tendance de plus en plus observée dans les unités de soins intensifs à travers le monde. Les auteurs exposent les tendances épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques chez cette espèce, les protocoles de sensibilité in vitro en laboratoire, ainsi que les outils disponibles pour détecter les différentes β -lactamases, y compris les métallos-carbapénémases et les oxacillinases à spectre élargi [56].

9.1.1. Céphalosporinase codée par le gène chromosomique ampC

P. aeruginosa est principalement attribuable à une céphalosporinase inductible codée par le gène chromosomique ampC, similaire à celle observée chez les Enterobacteriaceae du groupe III. Dans les souches sauvages, l'expression d'ampC est étroitement régulée par les gènes associés, ampR et ampD, et est généralement faible. Cependant, certaines β -lactamines telles que l'imipénème et l'acide clavulanique peuvent fortement induire son expression, conférant ainsi une résistance à la plupart des pénicillines, des céphalosporines anti-Pseudomonas et à l'aztréonam. Les souches de *P. aeruginosa* multirésistantes surexpriment souvent constitutivement ampC en raison de mutations dans ampC ou ses gènes régulateurs, en particulier ampD. Ces mutants déréprimés présentent un profil de résistance similaire à celui observé lors de l'induction, étant résistants à toutes les β -lactamines sauf les carbapénèmes. Sous traitement par les β -lactamines, la fréquence de sélection de ces mutants hyper producteurs d'ampC varie considérablement. Le risque d'échec thérapeutique associé à l'émergence de cette résistance est significatif et n'est pas entièrement contrôlé par l'adjonction d'une autre classe d'antibiotiques, tels que les aminosides [4].

9.1.2. β -lactamases acquises

P. aeruginosa est connu pour sa variété étendue de lactamases acquises, lesquelles sont principalement encodées par des plasmides. Parmi les lactamases de classe A d'Ambler, les plus courantes chez *P. aeruginosa* appartiennent au groupe PSE (CARB) et sont principalement des pénicillinases à spectre étroit, conservant leur activité contre certains antibiotiques comme les céphalosporines et les carbapénèmes. Bien que les lactamases à spectre élargi (BLSE) de classe A soient moins fréquentes, celles du groupe PER sont largement répandues, surtout parmi les souches multirésistantes. D'autres groupes BLSE, tels que GES, VEB et IBC, sont signalés de manière plus sporadique. Les BLSE de types TEM, SHV et CTX-M, courantes chez les Enterobacteriaceae, sont rares chez *P. aeruginosa*, sauf pour quelques exceptions comme GES-2 et l'imipénème. Les BLSE de classe A, à l'exception de celles produisant GES-2 et l'imipénème, ne hydrolysent pas les carbapénèmes, qui restent donc la seule classe d'antibiotiques efficace. Cependant, les souches produisant des carbapénémases sont devenues alarmantes dans le monde entier, bien que blaKPC, codant pour une carbapénémase de classe A, ait été récemment identifié chez certaines souches de *P. aeruginosa* multirésistantes. La plupart des carbapénémases chez *P. aeruginosa* appartiennent à la classe B, hydrolysant la plupart des lactamines, y compris les carbapénèmes, à l'exception de l'aztréonam. Les types VIM et IMP sont les plus répandus parmi ces métallos lactamases. Enfin, des gènes codant pour des lactamases de classe

D d'Ambler (blaOXA) ont également été signalés chez *P.aeruginosa* multirésistantes, présentant un spectre d'hydrolyse BLSE [4].

9.1.3. Systèmes d'efflux actif

Les mécanismes d'efflux actif, qui sont une réponse de défense naturelle chez *P. aeruginosa*, jouent un rôle crucial dans sa résistance aux antibiotiques. L'hyper-expression de ces systèmes de pompage transmembranaires est associée à une résistance accrue, en particulier aux β -lactamines. Parmi ces mécanismes, l'opéron MexAB-oprM est le plus fréquemment impliqué. Il comprend une pompe (MexB), une lipoprotéine de liaison à la membrane (MexA) et une porine (oprM) qui permet l'expulsion des antibiotiques de la cellule. Cette hyper-expression confère une résistance ou une diminution de la sensibilité à certains antibiotiques tels que la ticarcilline, l'aztréonam et le méropénème. Cependant, l'imipénème n'est pas affecté car il n'est pas un substrat de la pompe MexB. De manière moins fréquente, l'hyper-expression du système MexCD-oprJ peut également réduire la sensibilité au céfépime (Figure 06) [4].

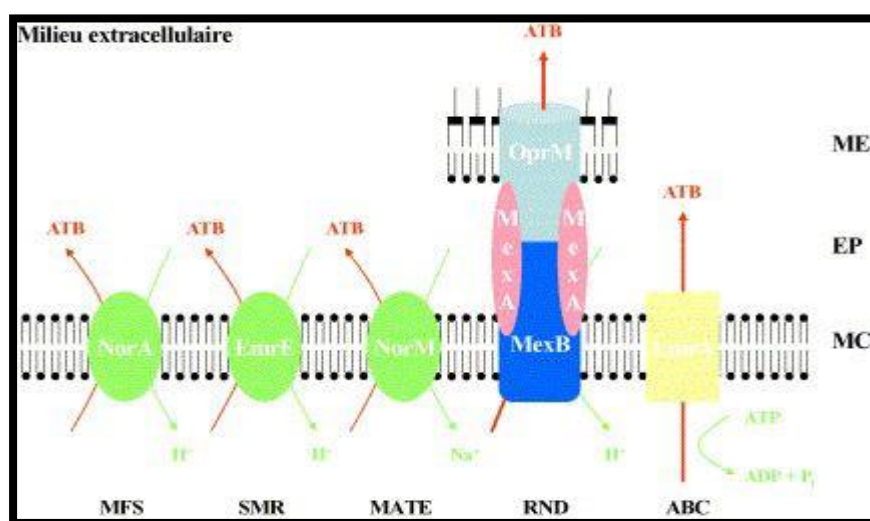


Figure 6 : Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries [57].

9.1.4. Imperméabilité aux carbapénèmes

La principale cause de résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa* est due à une imperméabilité résultant de mutations inactivatrices du gène *oprD*, qui code pour la protéine D2. La perte de cette porine de la membrane externe conduit à une résistance élevée à l'imipénème et à une diminution variable de la sensibilité au méropénème et au doripénème, sans affecter l'efficacité des autres β -lactamines. Le risque de sélection d'un mutant résistant

par perte de D2 lors du traitement d'une infection à *P.aeruginosa* avec de l'imipénème est estimé entre 20 et 30 % et n'est pas significativement réduit par l'association avec un aminoside [4].

9.2. Résistance à la ciprofloxacine

La ciprofloxacine est la fluoroquinolone la plus efficace contre *Pseudomonas aeruginosa*, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) typiques de 0,125 à 0,25 mg/l, ce qui est plus faible que celles de la lévofloxacine et bien inférieur à celles de l'ofloxacine (1-2 mg/l). La résistance à la ciprofloxacine dans cette espèce est exclusivement d'origine chromosomique, résultant de mutations dans les gènes des topoisomérases II (*gyr A*) et IV (*par C*), ainsi que dans les gènes régulant l'expression des systèmes d'efflux. Les mutations dans *gyr A* semblent suffire à conférer une résistance de haut niveau, tandis que les systèmes d'efflux actifs contribuent à une résistance de bas niveau, sauf en cas d'hyperexpression associée à des mutations de *gyr A* et/ou de *par C* [4].

9.3. Résistance aux aminosides

La résistance aux aminosides est généralement associée à l'acquisition d'enzymes inactivatrices telles que AAC (6')-I et APH (3')-II, ainsi qu'à un efflux actif via MexXYoprM. L'acquisition de multiples enzymes peut entraîner une résistance croisée à l'ensemble des aminosides. Moins fréquentes sont les résistances de haut niveau causées par l'acquisition de méthylases, telles que la ribosomal methyltransferase (*Rmt*), agissant sur l'ARNr 16S, qui est la cible de cette classe d'antibiotiques [4].

Chapitre 02

Champignons pathogènes et l'interaction entre les bactéries et les champignons

1. Champignons pathogènes

Les champignons sont des organismes fongiques microscopiques comprenant deux types les levures et les moisissures :

- Les levures : sont des champignons unicellulaires de forme ovoïde [58].
- Les moisissures : présentes partout dans divers environnements naturels comme les écosystèmes et les produits alimentaires, sont des champignons microscopiques qui regroupent des milliers d'espèces. Certaines de ces espèces sont parasitaires et pathogènes, causant ainsi diverses maladies fongiques chez l'homme [59].

2. Pouvoir pathogène

La diversité des espèces fongiques capables de causer des maladies chez l'homme connaît une croissance rapide. Seules quelques-unes de ces champignons ont la capacité d'infecter un hôte normal. Des avancées significatives ont été accomplies dans la compréhension de la pathogénicité fongique, notamment en ce qui concerne les mécanismes d'adhésion aux tissus de l'hôte, la pénétration des tissus, la multiplication dans l'organisme hôte, ainsi que l'interaction entre les cellules fongiques et les cellules effectrices de l'hôte. En outre, on observe une augmentation des infections causées par des champignons opportunistes et pathogènes chez les patients affaiblis, parmi lesquels *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulation* et *Coccidioides immitis* [60].

Il existe différentes interactions entre les bactéries et les champignons. Elles peuvent être synergiques, se traduisant par la création d'un environnement favorable à la croissance et à la fourniture de nutriments, tandis qu'elles peuvent aussi être antagonistes, conduisant à la formation de biofilms. Ces biofilms peuvent augmenter la virulence et la résistance aux antibiotiques et aux antifongiques [61].

3. *Aspergillus fumigatus*

3.1. Historique

Le terme "Aspergillus" a été introduit en 1729 par le botaniste et mycologue italien Pier Antonio Michel dans son ouvrage "Nova plantarum genera". Micheli a choisi ce nom en raison de la ressemblance du champignon avec le goupillon (aspergillus en Italie) utilisé lors des messes pour asperger d'eau bénite. Pendant près d'un siècle, les connaissances sur le genre *Aspergillus* sont restées stables. Ce n'est qu'en 1809 que Link a décrit pour la première fois les espèces *Aspergillus flavus*, *Aspergillus glaucus* et *Eurotium herbariorum* [62].

En 1863, le botaniste allemand Fresenius a identifié pour la première fois (*Aspergillus fumigatus*). Le nom "fumigatus" dérive du latin "fumigo", signifiant "enfumé", en référence à la fumée apparemment produite lors de la culture de ce champignon, probablement en raison de l'émission abondante de spores [63].

3.2. Généralités

Aspergillus fumigatus, parmi les espèces les plus répandues du genre *Aspergillus*, est un champignon saprophyte, se nourrissant de matière organique en décomposition présente généralement dans le sol ou les débris végétaux. Sa capacité d'adaptation à des environnements hostiles lui permet de prospérer dans une diversité d'habitats [64].

Ce champignon joue un rôle essentiel dans le recyclage des nutriments en décomposant la matière organique et en libérant des éléments comme le carbone et l'azote. Toutefois, sa propension à se disperser dans l'air et à coloniser les voies respiratoires humaines en fait un redoutable pathogène opportuniste, susceptible de causer des infections pulmonaires graves chez les individus immunodéprimés [65].

Aspergillus fumigatus génère des spores microscopiques, les conidies, légères et hydrophobes, facilitant leur dispersion dans l'air et leur survie dans divers environnements. Du fait de sa capacité à produire des toxines et à déclencher des réactions allergiques, il peut poser problème aux personnes souffrant d'allergies respiratoires ou d'asthme [66].

3.3. Classification systématique

La taxonomie d'*Aspergillus fumigatus* Selon **Bennett, J. Christopher Leleu**, [63,67] est comme suit :

Embranchement	Ascomycètes
Sous-embranchement	Pezizomycotina
Classe	Eurotiomycetes
Ordre	Eurotiales
Famille	Trichocomaceae
Genre	<i>Aspergillus</i>
Espèce	<i>Aspergillus fumigatus</i>

3.4. Caractères morphologiques et cultureux :

Aspergillus fumigatus se distingue par la présence d'un mycélium composé d'hyphes septés, desquels poussent à angle droit les structures qui portent les conidies, appelées conidiophores. Les conidiophores sont courts, lisses, non cloisonnés, et incolores, se terminant par une vésicule en forme de massue. À la partie supérieure de cette vésicule, une rangée dense de phialides en forme de bouteille à col rétréci produit les spores (ou conidies) et sont disposées parallèlement à l'axe du conidiophores. Les conidies sont globuleuses, épineuses, de taille uniforme (2 à 3 μm de diamètre), et deviennent pigmentées en gris-vert à maturité [63].

Cet ensemble, composé de la vésicule, des phialides et des conidies, forme une structure en tête unique appelée tête aspergillaire (Figure 07), qui agit comme l'organe de fructification. Les conidies sont dispersées dans l'environnement par les mouvements des conidiophores, en présence de conditions favorables, elles germent pour donner naissance à un nouveau mycélium [63].

Aspergillus fumigatus se développe rapidement sur gélose de Sabouraud ou gélose au Malt, formant des colonies blanches qui deviennent gris-vert et poudreuses en 48 heures à 37°C, indiquant la maturation des conidies [63].

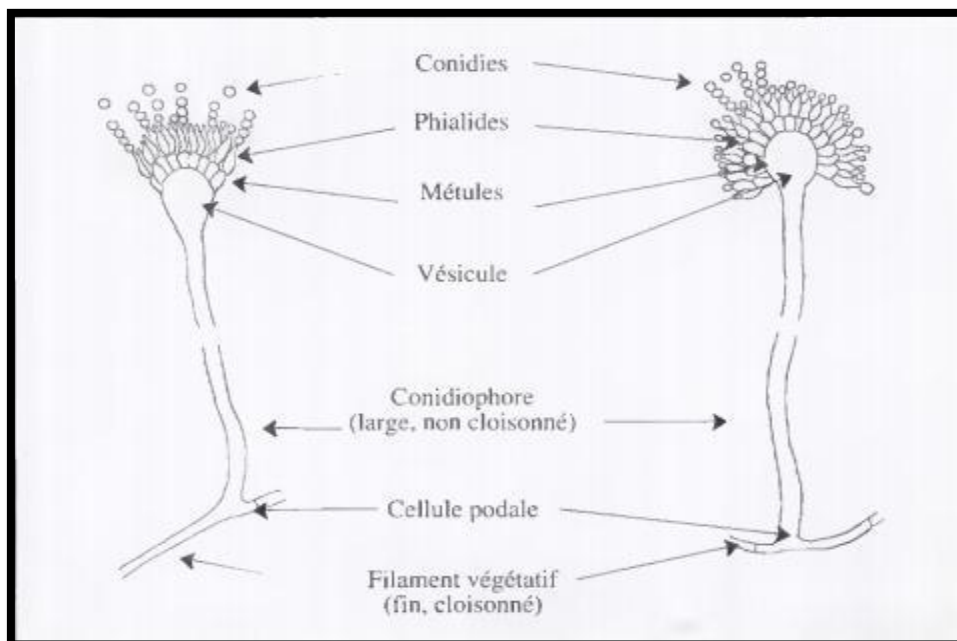


Figure 7: Représentation d'une tête aspergillaire [68].

3.5. Caractère génomiques

Un projet international de séquençage du génome d'*Aspergillus fumigatus* (souche AF283) est en cours, principalement mené par le TIGR (The Institute for Genomic Research, États-Unis) et le Sanger Center (Royaume-Uni). Le génome est estimé à 28,8 Mb avec un taux de GC de 50 %. Jusqu'à présent, seuls 85 gènes sur les 11 000 estimés ont été séquencés et publiés. La séquence obtenue par séquençage aléatoire, disponible sur www.tigr.org, équivaut à environ 10 fois le génome et couvre plus de 94 % du génome d'*Aspergillus fumigatus*, répartis en 1578 contigs [69].

3.6. Identification du genre *Aspergillus*

3.6.1. Observation macroscopique

Cet examen s'appuie sur :

- l'identification de filaments cloisonnés, ramifiés avec un diamètre constant, parfois des têtes aspergillaires (rares mais distinctives) lors de l'examen direct.
- la culture : les colonies se forment rapidement en 3 à 5 jours, devenant d'abord vert foncé, puis gris verdâtre avec un aspect poudreux à velouté, rarement floconneux. La croissance d'*Aspergillus fumigatus* est très rapide, en 24 à 48 heures à 37°C.

Le verso des colonies peut présenter une large gamme de couleurs (du incolore au rouge foncé, en passant par le vert ou le brun) [70].

3.6.2. Observation microscopique

Cette analyse permet de détailler les caractéristiques de la tête aspergillaire qui se présente sous forme de colonne allongée. Le conidiophore est long, lisse, incolore ou coloré dans les nuances de vert, surtout à son extrémité. La vésicule est hémisphérique, aplatie au sommet, et les conidies sont globuleuses, avec une surface rugueuse à échinulée [70].

3.7. Pouvoir pathogène

Trois formes principales d'aspergillose pulmonaire sont généralement observées : l'aspergillose allergique, l'aspergillome et l'aspergillose invasive. Chacune est caractérisée par des mécanismes physiopathologiques et immunologiques distincts, avec des niveaux variables de développement fongique. Ces infections présentent des degrés de gravité différents, allant d'une

simple rhinite allergique à des conséquences mortelles résultant de l'envahissement du poumon et d'autres organes [69].

3.8. Virulence d'*Aspergillus fumigatus*

La virulence de ce champignon repose sur plusieurs éléments, tels que sa capacité à s'implanter et à subsister dans les poumons suite à l'inhalation de spores présentes dans l'air ambiant, avec des concentrations allant de 1 à 100 spores par mètre cube. De plus, il doit être capable d'échapper aux défenses immunitaires de l'organisme hôte et de produire des toxines, dont la quantité peut varier en fonction de la souche spécifique et de la santé de l'hôte [64].

4. *Candida albicans*

4.1. Historique

La découverte de *Candida albicans* remonte au début du 19^e siècle, son identification est attribuée à deux scientifiques européens. En 1839, le médecin allemand Friedrich Küchenmeister réalise la première observation de *Candida albicans* dans les selles d'un patient atteint de diarrhée. Par la suite, en 1849, le botaniste français Charles Robin entreprend la première classification de cet organisme, lui attribuant le nom d'Oïdium albicans. Cependant, ce n'est qu'en 1875 que le médecin allemand Robert Koch démontre le potentiel pathogène de *Candida albicans*, mettant en évidence sa capacité à provoquer des infections chez l'homme. Plus tard, en 1923, le nom actuel de *Candida albicans* est officiellement attribué par la mycologue néerlandaise Christine Marie van Beyma thoe Kingma [70]. En 1939, lors du congrès international de microbiologie à New York, le terme "candidose" a été officiellement adopté pour les infections fongiques qui sont causées par des levures du genre *Candida* [71, 72].

4.2. Généralités

Candida albicans est une levure présente de manière commune dans la bouche, le vagin, le tractus gastro-intestinal, la peau et les muqueuses. Elle est reconnue comme l'agent pathogène fongique opportuniste le plus fréquent chez l'homme. Grâce à des mécanismes d'adaptation complexes, elle peut survivre dans divers environnements et causer une gamme d'infections, allant des affections superficielles, telles que les candidoses muco-cutanées, aux infections profondes, comme les candidoses systémiques, qui peuvent être fatales. La transition de l'état saprophyte à pathogène se produit en cas de déficit immunitaire de l'hôte, local ou général, favorisant la multiplication des levures [73].

4.3. Classification systématique

Le genre *Candida* compte environ 200 espèces, parmi lesquelles la plupart sont impliquées dans les maladies humaines. Selon **Dignani et al, (2009)** ; **Jasminka Talapko et al, (2021)**, La Classification est comme suite [74, 75].

Domain	Eukaryota
Règne	Fungi
Embranchement	Ascomycota
Sous-embranchement	Saccharomycotina
Classe	Saccharomycètes
Ordre	Saccharomycetales
Famille	Saccharomycetaceae
Genre	<i>Candida</i>
Espèce	<i>Candida albicans</i>

4.4. Caractères morphologiques et cultureux

Candida albicans est une levure unicellulaire ovale, mesurant entre 3 à 10 µm, qui n'est pas encapsulée. Elle possède tous les organites typiques des cellules eucaryotes et se reproduit en bourgeonnant à partir d'une blastospore à un endroit spécifique de la cellule, produisant ainsi une blastospore fille qui se détache de la cellule mère. Son noyau est diploïde et contient huit chromosomes. Ce champignon est caractérisé par son dimorphisme, ce qui signifie qu'il peut adopter une forme plus allongée et cylindrique, connue sous le nom de mycélium ou pseudo-mycélium (Figure 08), en fonction des conditions environnementales telles que le milieu de culture, le pH et la température [76].

Candida albicans pousse sur divers milieux, l'agar Sabouraud étant le plus répandu. Pour favoriser la croissance et les études spécifiques, des milieux enrichis contenant des éléments nutritifs supplémentaires comme du sérum ou des extraits de levure peuvent être utilisés. Cette levure est adaptable à des températures allant de 20°C à 37°C, correspondant à des conditions de température corporelle humaine, où elle se développe le mieux. En outre, le pH idéal pour

la croissance de *Candida albicans* se situe entre 5,0 et 6,5. Toutefois, sa capacité à tolérer un large éventail de valeurs de pH lui permet de s'adapter à divers environnements [77].

4.5. Caractères biochimiques et identification

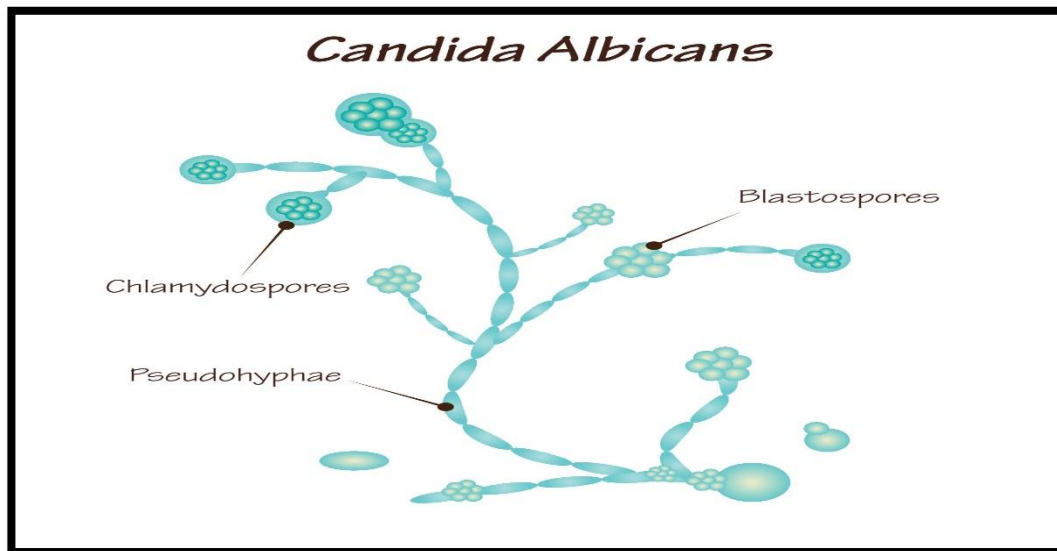


Figure 8: *Candida albicans* [78].

La fermentation des sucres par *Candida albicans* est une caractéristique notable de cette levure, capable de décomposer divers sucres tels que le glucose, le maltose, le saccharose et le lactose. Cette capacité est fréquemment exploitée dans des procédures d'identification, telles que le panel API 20C AUX. En plus de cette capacité, *Candida albicans* produit une gamme d'enzymes, notamment des phospholipases, des estérases et des hémolysines, qui ont des fonctions variées telles que la dégradation des membranes cellulaires et la destruction des globules rouges. Ces activités enzymatiques peuvent être évaluées à l'aide de substrats spécifiques ou d'indicateurs colorés. De plus, *Candida albicans* démontre une activité uréasique, capable d'hydrolyser l'urée en ammoniacque et en dioxyde de carbone, ce qui est utilisé dans des tests d'identification tels que le test de Christensen [79].

4.6. Caractères génomiques

Le génome de *Candida albicans*, d'une taille de 16 Mb, abrite environ 6 500 gènes, dont 200 comportent des introns, avec une taille moyenne des ORF d'environ 1,5 Kb, répartis sur 8 paires de chromosomes homologues. La présence d'introns dans environ 3 % de ses gènes est

relativement faible comparée à d'autres organismes eucaryotes. Ce génome est également caractérisé par une forte proportion d'éléments transposables, contribuant à la diversité génétique. Il est associé à la capacité de *C. albicans* à passer d'une forme levure à une forme filamenteuse, important pour sa virulence. De nombreux gènes régulant cette transition morphologique, tels que ceux codant pour des facteurs de transcription et des enzymes de remodelage de la paroi cellulaire, sont présents dans son génome [80].

4.7. Pouvoir pathogène

Les infections candidosiques semblent être initiées par une diminution des défenses immunitaires de l'hôte, perturbant l'équilibre entre le commensalisme et la levure, conduisant ainsi à une transition de l'état de colonisation à celui d'infection. Les infections cutanées et muqueuses, telles que les candidoses vaginales, sont principalement dues à des changements de pH et de l'environnement microbien. En revanche, les infections systémiques sont souvent associées à l'hôte des immunodéprimés, comme observé chez les patients hospitalisés en oncologie soumis à une chimiothérapie ou une antibiothérapie à large spectre. La séquence des événements menant à l'établissement de *Candida albicans* chez l'hôte peut être résumée en trois étapes clés : adhérence et colonisation, invasion tissulaire, et multiplication et survie chez l'hôte [81].

4.8. Facteurs de virulences

Plusieurs mécanismes de virulence sont impliqués chez *Candida albicans* :

- **L'adhérence aux surfaces** : que ce soit aux muqueuses via des interactions spécifiques de type ligand/récepteur avec les mannoprotéines de la paroi, ou par la formation de biofilms suite à un traumatisme chirurgical ou iatrogène, favorise l'interaction avec les épithéliums. La nature de la glycosylation des protéines de la paroi influe sur cette adhérence, expliquant pourquoi certaines souches sont plus adhérentes que d'autres à un type cellulaire donné de l'hôte [81].

- **La formation de mycéliums vrais et de pseudomycéliums** : La transition vers une forme filamenteuse est associée à la virulence, augmentant l'adhérence et favorisant la colonisation en induisant l'endocytose du pathogène et en augmentant l'invasion et la destruction tissulaire [81].

- **L'interférence avec la phagocytose** : *Candida albicans* interfère avec la phagocytose en produisant des peptides acides inhibant la liaison aux phagocytes, induisant l'apoptose des macrophages et des neutrophiles, échappant ainsi aux cellules du système immunitaire [81].

- **L'interférence avec le complément** : se produit via des adhésines fongiques qui perturbent la phagocytose en se liant à des composants matriciels plasmatiques, tels que la fibronectine et la fraction C3bi du complément [81].

- **Les enzymes** : La sécrétion d'enzymes hydrolytiques, telles que les Aspartyl protéinases (Saps), les phospholipases et les lipases, favorise la virulence en dégradant les surfaces des muqueuses de l'hôte ainsi que ses défenses immunitaires [81].

5. Interactions entre les microorganismes

Les microorganismes interagissent au sein de communautés multicellulaires, ce qui permet à certains d'entre eux de s'adapter et de survivre dans une variété d'environnements [82].

Les microorganismes interagissent de différentes manières :

- **Symbiose** : Certains organismes bénéficient mutuellement de leur relation, tels que les bactéries intestinales et les humains [83].

- **Parasitisme** : Des microorganismes se nourrissent aux dépens d'autres organismes, souvent causant des maladies telles que le paludisme ou la toxoplasmose [84].

- **Mutualisme** : Les deux parties tirent profit de l'interaction, comme les bactéries fixatrices d'azote dans les racines des plantes [85].

- **Compétition** : La lutte pour les ressources telles que la nourriture ou l'espace peut influencer la survie et la croissance des organismes [86].

- **Amensalisme** : Une espèce est affectée négativement par la présence d'une autre, comme lorsque des toxines inhibent la croissance d'autres organismes [87].

- **Commensalisme** : Une espèce bénéficie de l'interaction sans affecter l'autre, comme les bactéries se nourrissant de sébum sur la peau humaine [87].

Ces interactions sont complexes mais jouent un rôle crucial dans l'écologie microbienne et la santé des écosystèmes.

5.1. Interactions infectieuses entre bactérie et moisissure

Pseudomonas aeruginosa et *Aspergillus fumigatus* sont souvent présents dans les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Leurs interactions peuvent conduire à des co-infections et à des résultats cliniques défavorables. Ces interactions peuvent être antagonistes ou coopératives, selon les conditions spécifiques. *P. aeruginosa* peut inhiber la croissance d'*A.fumigatus* par différents mécanismes, tandis qu'*A.fumigatus* peut également interagir avec

P. aeruginosa en produisant des molécules qui affectent la disponibilité du fer. Ces interactions influencent la croissance, la virulence et la formation de biofilms, ce qui a des implications importantes pour la pathogénèse des infections et le développement de thérapies antimicrobiennes chez les patients atteints de mucoviscidose et d'autres maladies pulmonaires chroniques [88].

Les interactions entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* dans les infections nosocomiales sont complexes et influencent la prévention et le traitement de ces infections. Les recherches récentes ont révélé des mécanismes complexes d'interaction entre ces deux espèces, qui peuvent être antagonistes ou coopératives. Les mécanismes d'inhibition de *P.aeruginosa* sur *A. fumigatus* comprennent la sécrétion de phénazines, la compétition pour l'ion fer, la communication par oligomères et les molécules diffusibles. En réponse, *A. fumigatus* peut inhiber *P.aeruginosa* par la sécrétion de gliotoxine et par des adaptations phénotypiques permettant d'éviter l'inhibition de *P.aeruginosa*. Les composés organiques volatils sécrétés par *P. aeruginosa* stimulent le croisement d'*A.fumigatus*, tandis qu'*A.fumigatus* stimule la production de cytotoxine élastase par *P.aeruginosa* [89].

Les études ont également révélé que les filtrats de *P. aeruginosa* contiennent des molécules antifongiques telles que l'élastase et les rhamnolipides, qui agissent en augmentant la résistance de la paroi cellulaire et en inhibant le croisement fongique. Les petites variantes de *P. aeruginosa* ont été observées pour leur capacité à inhiber le biofilm d'*A.fumigatus* [90].

Les interactions entre *P. aeruginosa* et *A. fumigatus* sont également influencées par les conditions de croissance, telles que la disponibilité en fer. Des études ont montré que le pyoverdine, un composé produit par *P. aeruginosa*, est un facteur central dans l'inhibition d'*A.fumigatus* [91].

En termes de prévention, les stratégies actuelles pour éviter les infections nosocomiales par *P. aeruginosa* et *A. fumigatus* comprennent l'utilisation de protocoles de nettoyage rigoureux, la surveillance des patients à risque et l'utilisation de médicaments antimicrobiens appropriés [89]. Cependant, les interactions complexes entre ces deux espèces peuvent influencer la réponse aux traitements et nécessiter une approche plus personnalisée pour la prévention et le traitement des infections nosocomiales.

5.2. Interactions infectieuses entre bactérie et levure

Une dynamique pathogène est observée entre *C. albicans* et *P. aeruginosa*, où ce dernier semble utiliser les formes filamenteuses de *C. albicans* pour favoriser sa propre croissance et la formation de biofilms. Les biofilms résultants résistent mieux aux stress environnementaux, ce qui a des implications significatives sur le plan médical et économique [8].

Pseudomonas aeruginosa et *Candida albicans* sont souvent des pathogènes opportunistes coexistant chez les patients prédisposés à la colonisation et à l'infection. Leur virulence repose sur des molécules auto-inductrices et dépendantes de la densité cellulaire, connues sous le nom de quorum-sensing (QS). Chez *C. albicans*, la virulence est liée à son QS, influençant sa transition morphologique de la forme levure à la forme filamenteuse. De même, la production de facteurs de virulence chez *P. aeruginosa* est en partie régulée par les molécules QS. *P. aeruginosa* peut éliminer *C. albicans* en produisant des toxines comme la pyocyanine, ou par contact direct avec sa forme filamenteuse dans le biofilm [8].

Les pathogènes opportunistes *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans* sont souvent présents ensemble, provoquant des infections chez les patients prédisposés. Leur virulence repose sur des molécules auto-inductrices associées à la densité cellulaire, appelées quorum-sensing (QS), qui induisent un changement de forme pour *C. albicans* et la sécrétion de facteurs de virulence pour *P. aeruginosa*. Ces deux agents peuvent interagir in vitro, où *P. aeruginosa* peut éliminer *C. albicans* par sécrétion de toxines ou en se liant spécifiquement à ses formes filamenteuses. De plus, une communication interspécifique est observée, avec *C. albicans* adaptant sa morphologie en présence de molécules de QS de *P. aeruginosa*, tandis que la sécrétion de facteurs de virulence QS-dépendants par *P. aeruginosa* est inhibée par une molécule de QS de *C. albicans* (farnésol). Cependant, l'impact clinique de ces interactions est controversé, avec des résultats contradictoires dans les modèles de colonisation/infection des voies respiratoires suivis de pneumonies à *P. aeruginosa*, suggérant un rôle potentiel du système immunitaire. En outre, des études cliniques sur des patients intubés-ventilés indiquent que la colonisation des voies respiratoires pourrait être un facteur de risque pour les pneumonies à *P. aeruginosa*. Ainsi, bien que les implications cliniques des interactions entre *P. aeruginosa* et *C. albicans* demeurent incertaines, la modulation de la virulence observée ouvre des nouvelles perspectives de recherche pour le développement de thérapies anti-infectieuses [8].

Partie Expérimentale

Matériels et méthodes

1. Lieu et durée de stage

Ce travail a duré 2 mois. Il a été réalisé au niveau du laboratoire médical privé (Ibn Sina). Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des résultats bactériologiques de différents prélèvements provenant des patients pendant une période de neuf mois (2023 – 2024) et une étude prospective (2 mois) portant sur l'identification phénotypique des souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*.

2. Matériel et méthodes

● *Pseudomonas aeruginosa*

2.1. L'examen microscopique

L'examen microscopique en bactériologie peut être réalisé en deux phases observation directe de l'échantillon entre lame et lamelle sans coloration ou bien après coloration de l'échantillon.

2.1.1. Examen à l'état frais

➤ Principe

Cette approche rapide implique l'observation d'un échantillon bactérien entre lame et lamelle à l'aide d'un microscope optique à objectif $\times 40$. Elle permet d'observer les bactéries vivantes et de déterminer leur cytologie, leur morphologie, leur mode de groupement, ainsi que leur éventuelle mobilité [45,92].

➤ Technique

La méthode d'examen à l'état frais implique d'observer directement un échantillon pathologique, Voici les étapes à suivre :

Déposer une goutte de l'échantillon pathologique sur une lame propre à l'aide d'une pipette pasteur ou d'une anse de platine, recouvrir la goutte avec une lamelle sans former des bulles d'air, puis observer immédiatement au microscope optique à un grossissement de $\times 40$.

2.1.2. Coloration du GRAM

La technique de coloration de Gram est utilisée pour classer les bactéries en deux groupes distincts, les Gram positifs et les Gram négatifs. Cette procédure est systématiquement effectuée lors des premières analyses des échantillons en microbiologie médicale, et elle permet également d'évaluer la pureté des souches bactériennes avant toute identification.

➤ Principe

Sur le frottis bactérien, le cristal oxalate violet initialement appliqué colore les bactéries en violet. Ensuite, l'ajout de lugol libère de l'iode, fixant le colorant précédent et formant un complexe iode-cristal violet. Ce complexe est éliminé par l'alcool à 95% lors de la décoloration, uniquement pour les bactéries Gram -. Enfin, la fuchsine, utilisée comme deuxième colorant, colore en rose les bactéries Gram -, tandis que les bactéries Gram + restées violettes après la décoloration, conservent leur couleur [93].

➤ Technique

- Sur le frottis, recouvrir totalement avec du violet de gentiane pendant 1 min, puis rincer délicatement à l'eau de robinet. Le frottis est ensuite recouvert de lugol pendant 1min.
- Décolorer par l'alcool pendant 1min et laver à l'eau du robinet. Le frottis est enfin recouvert de fuchsine pendant 30 secondes, puis lavé à l'eau et laissé à sécher.
- Examiner le frottis au microscope optique à l'objectif x100 et en ajoutant une goutte de huile d'immersion sur le frottis (Figure 09) [94,95].

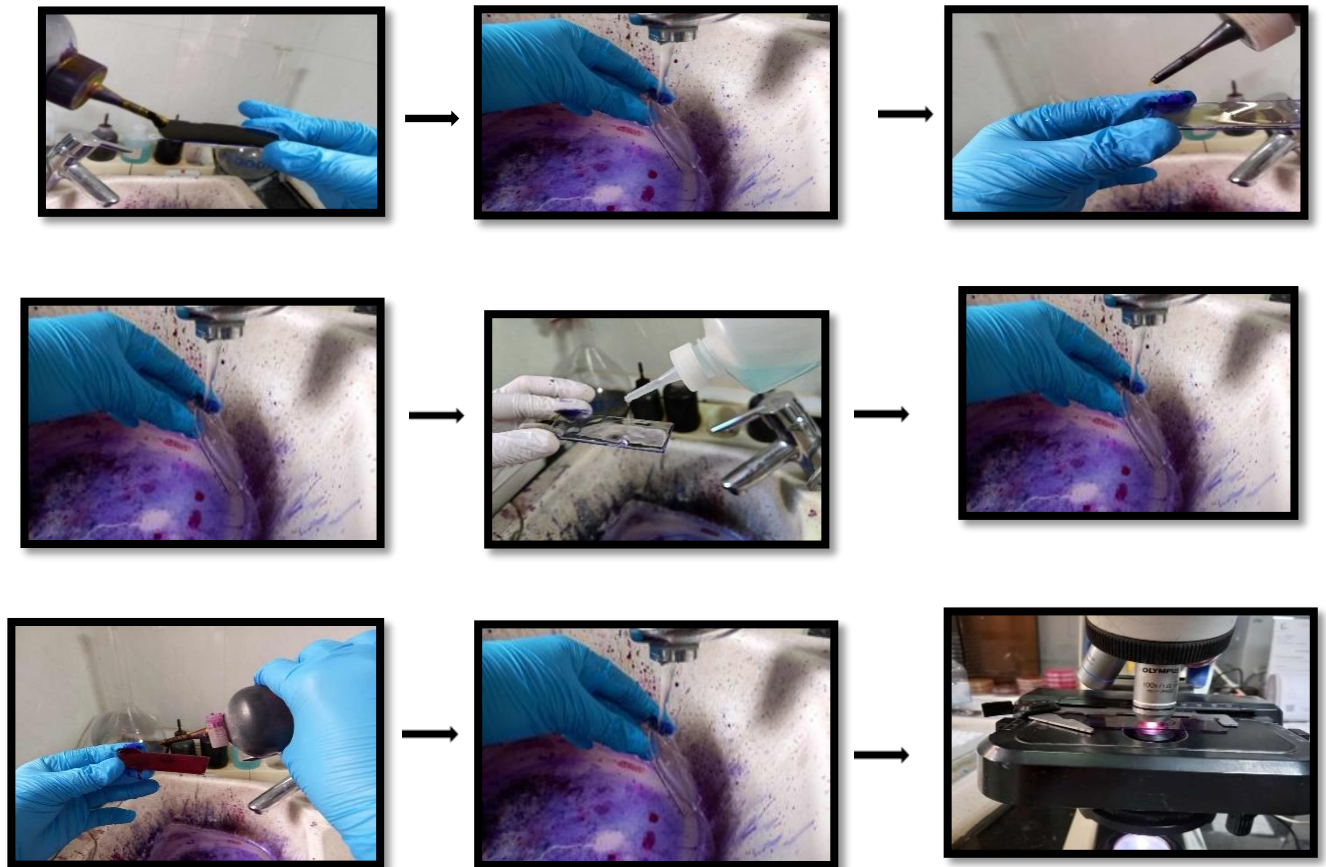


Figure 9: Différentes étapes de la coloration de GRAM.

2.2. Culture et Isolement

Les bactéries médicalement importantes se multiplient couramment dans des milieux de culture essentiels pour leur croissance et leur identification. Une fois isolées en culture pure, elles peuvent être étudiées pour déterminer leur sensibilité aux antibiotiques.

L'isolement est une méthode utilisée pour obtenir des cultures bactériennes pures à partir d'un échantillon contaminé. La technique la plus couramment employée est celle des stries, qui consiste à étaler un inoculum sur la surface d'un milieu gélosé tel que la gélose nutritive, Hektoen, sang cuit, Chapman ou Sabouraud, à l'aide d'une anse de platine flambée. Ensuite, l'incubation à 37°C à l'étuve pendant 18 à 24 heures.

2.3. Identification et Antibiogramme

Le VITEK 2 est un système automatisé utilisé en microbiologie clinique pour identifier les microorganismes pathogènes et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques. Il utilise

des cartouches jetables contenant des réactifs. C'est un système avantageux grâce à sa rapidité et fiabilité et aussi sa précision dans le processus d'identification des bactéries et des champignons [96].

Le VITEK 2 Compact se compose de :

- L'automate : il permet l'identification et l'antibiogramme à un principe unique de remplissage par chambre à vide qui assure l'inoculation des cartouches (Figure 10).
- Un logiciel : associé au système Vitek 2 permet de traiter et d'interpréter les données générées par les tests.
- Base de données : cette base de données utilisée par le logiciel pour comparer les résultats testés avec des profils bactériens connus et pour identifier les organismes ainsi que de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques [96].



Figure 10:L'appareil de VITEK 2 COMPACT.

L'identification est réalisée par VITEK 2, c'est un système d'identification microbiologique clinique, il utilise une technique de spectrométrie en masse pour détecter un grand nombre de micro-organismes et analyser les caractéristiques biochimiques et métaboliques des organismes qui permettent de déterminer leur identité [96].

➤ **Principe**

Le fonctionnement du système d'identification VITEK2 repose sur l'usage de cartouches contenant des milieux de culture spécifiques et des réactifs. Les échantillons microbiologiques sont introduits dans ces cartouches puis incubés dans l'appareil. Pendant l'incubation le système surveille la croissance bactérienne et analyse les modifications bio-

chimiques ou métaboliques à l'aide de différentes méthodes comme la turbidimétrie la spectrométrie en masse ou la fluorescence. Les résultats obtenus sont comparés à une vaste base de données de profils microbiologiques pour identifier l'organisme jusqu'à son niveau d'espèce ou de genre [96].

➤ Technique

L'identification par l'appareil VITEK2 est une méthode automatisée, qui utilise des cartouches spéciales contenant des substrats biochimiques et des réactifs pour identifier les échantillons microbiologiques (Figure 11). L'identification est réalisée par les étapes suivantes :

- La préparation d'inoculum : Prélever un échantillon à partir d'une souche bactérienne jeune à l'aide d'une anse de platine, et la mettre dans un tube qui contient 3ml d'une solution saline puis, l'homogénéiser au vortex et en mesurer la densité cellulaire au turbidimètre (0.5 MCF). Ensuite, mettre les cartouches dans les tubes.
- L'incubation au VITEK2 : Insérer les tubes dans le système VITEK2.
- Analyse et identification des résultats : Les résultats sont analysés par différentes techniques biochimiques telles que les réactions enzymatiques. L'identification est réalisée grâce aux bases de données et permet donc d'identifier l'espèce ou le genre d'organisme.
- Rapports des résultats : Un rapport détaillé et généré contient les informations de l'organisme identifié [96].



Figure 11: La machine VITEK2 et la cartouche d'identification.

L'antibiogramme est un test réalisé in vitro pour déterminer la sensibilité d'agent microbien à un ou plusieurs antibiotiques. Il est largement employé dans les laboratoires de diagnostic courant, qui consiste à cultiver des bactéries prélevées sur un patient et à les exposer à différents antibiotiques pour déterminer lesquels sont efficaces contre ces bactéries. Cela aide les médecins à choisir le traitement le plus approprié d'antibiotique, pour une infection bactérienne spécifique.

Dans notre étude, nous avons travaillé sur deux types d'antibiogramme, une méthode manuelle et une autre automatisée :

2.3.1. La méthode manuelle

➤ Principe

C'est une méthode qui se base sur les disques de papier buvard qui sont imprégnées d'ATB à tester, à l'aide d'une pince stérile ou de distributeurs, à la surface d'un milieu gélosé Mueller-Hinton déjà ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier.

➤ Technique

a-Réalisations d'une suspension

À l'aide d'une pipette Pasteur stérile, prélever 4 à 5 colonies pures, à partir d'une culture jeune, puis mettre ces colonies en suspension dans un tube contenant d'eau physiologique stérile. Homogénéiser la suspension au vortex, en s'assurant que la densité est équivalente à 0,5 Mac Farland [97].

b – Ensemencement

L'ensemencement consiste à immerger un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne, puis éliminer l'excès de liquide en tournant l'écouvillon sur la paroi du tube. Ensuite, l'ensemencement est réalisé en frottant l'écouvillon sur toute la surface gélosée de la boîte de Petri en trois directions. En conclut par passant l'écouvillon sur le bord de la surface gélosée.

c-Application des disques

Déposer les disques choisis à l'aide d'une pince stérile ou par des distributeurs. Ils sont appliqués à plat sans glissement, avec une distance de 15 mm doit séparer un disque périphérique du bord de la boîte et une distance d'au moins de 30 mm entre les centres des deux disques,

de telle sorte que les zones d'inhibition ne se chevauchent pas (Figure 12). En dernier incubé les boîtes de Petri pendant 18-24h à 37°C [97].

d- Le choix des antibiotiques

Le choix s'effectue selon la bactérie étudiée, dans notre cas les ATB testés pour *P.aeruginosa* sont les suivants :

- β -lactamines : Pipéracilline (PIP), ticarcilline (TIC), ticarcilline + acide clavulanique (TCC), Imipénème (IPM), Ceftazidime (CAZ), Aztréonam (ATM) ; Céfépime.
- Aminosides : Gentamicine (GEN), Tobramycine (TOB), Amikacine (AMK).
- Quinolones : Ciprofloxacine (CIP).
- Autres ATB : Fosfomycine (FOS), Colistine(COL) [97].

- **Lecture**

Après incubation à 37°C pendant 24 heures, l'apparition des zones claires autour des disques ayant des diamètres variables, ce sont des zones d'inhibition ou de sensibilité. La lecture s'effectue en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de chaque disque d'ATB à l'aide d'un pied à coulisse. Les valeurs retrouvées sont comparées aux valeurs critiques reportées dans la table de lecture et les bactéries sont classées dans l'une des classes :

- Sensible(S) lorsque le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur au diamètre critique supérieur (D).
- Intermédiaire (I) lorsque le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur au diamètre critique inférieur (D).
- Résistante(R) lorsque le diamètre de la zone d'inhibition est égale au diamètre critique (D)

Tableau 6: Critères de catégorisation selon les valeurs critiques [98].

Critères de catégorisation selon les valeurs critiques		
	CMI (mg /L)	Diamètre (\emptyset) (mm)
(S)	$CMI \leq c$	$\emptyset \geq D$
(R)	$CMI > C$	$\emptyset < d$
(I)	$c < CMI \leq C$	$d \leq \emptyset < D$

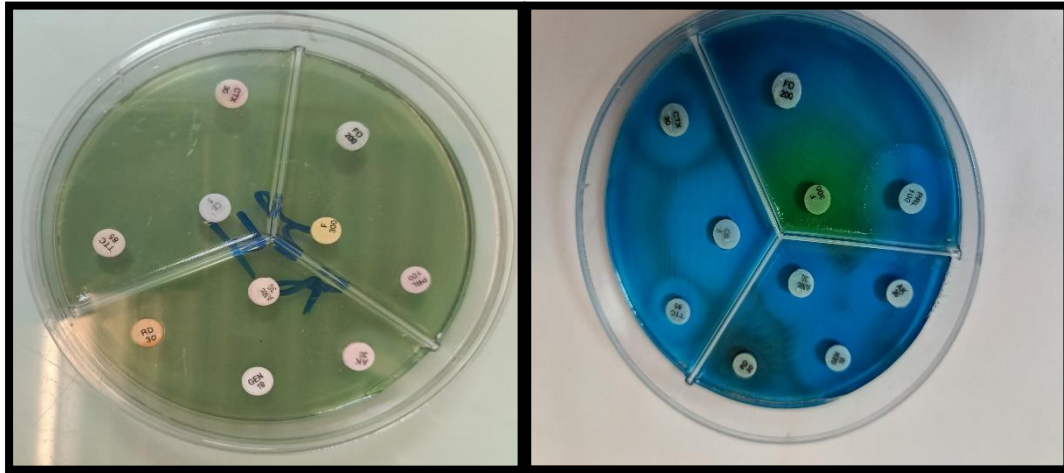


Figure 12: Un aperçu sur la culture bactérienne avant et après l'incubation.

2.3.2. La méthode automatisée par VITEK 2

➤ Principe

L'antibiogramme par la méthode automatisée VITEK 2 Compact repose sur la méthode de spectrophotométrie pour déterminer la sensibilité bactérienne en présence d'antibiotiques, par l'utilisation de logiciel Automated Expert System (AES) pour définir les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les concentrations minimales bactéricides (CMB) en fonction de la vitesse de croissance bactérienne [96].

➤ Technique

Après le prélèvement d'un échantillon de la souche bactérienne, on prépare la suspension bactérienne comme suit : à l'aide d'une anse de platine on prend une souche jeune et pure puis la met dans un tube qui contient 3ml d'une solution saline, et on l'homogénéise par le vortex puis en mesure la densité cellulaire par le turbidimètre (0.5 MCF). Ensuite, on prend 100 µl par une micropipette de la suspension bactérienne et on la met dans 3ml de la solution saline avec l'homogénéisation.

Des cartouches d'antibiogramme contenant des puits individuels avec différents antibiotiques sont inoculées dans les tubes, elles sont placées dans un incubateur qui favorise la croissance bactérienne (figure 13). Pendant cette période, les bactéries se développent et interagissent avec les antibiotiques présents dans les puits. Ensuite, le système VITEK2 mesure la,

croissance bactérienne par la méthode de spectrophotométrie, cette technique évalue la turbidité des milieux de culture, qui augmente avec la croissance bactérienne. Les changements de turbidité indiquent la croissance ou l'inhibition des bactéries en présence d'antibiotiques. Après cette étape le logiciel du système VITEK2 analyse les données qui permet de déterminer la sensibilité ou la résistance des bactéries aux différents antibiotiques testés. Le système génère un rapport des résultats d'antibiogrammes détaillés indique la résistance et la sensibilité des bactéries ainsi leur caractère phénotypique et même le mécanisme de résistance qu'elle a adoptée.

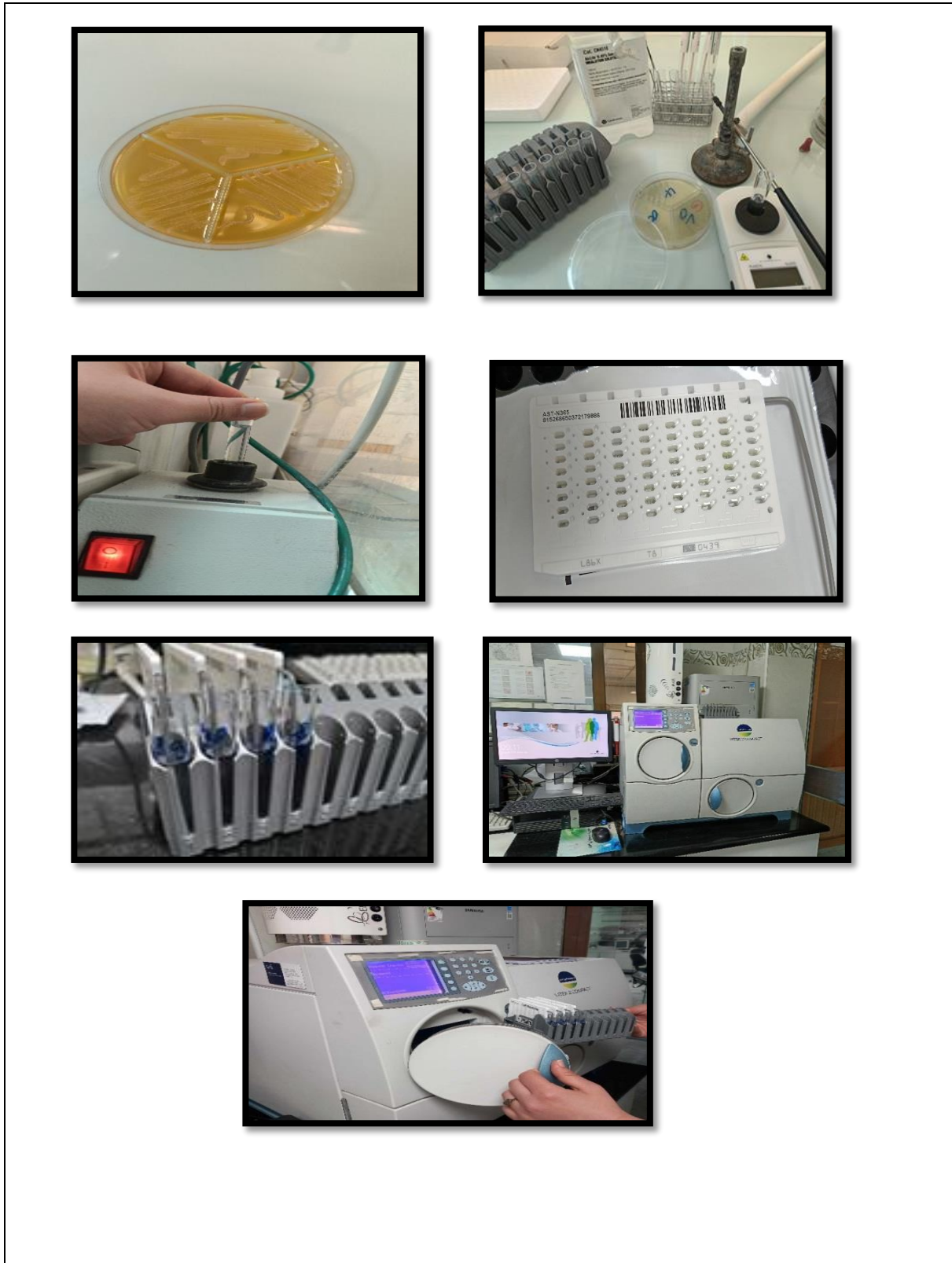


Figure 13: Les étapes de la méthode d'antibiogramme automatisée.

- *Candida albicans*

1. L'examen microscopique

L'examen microscopique est un outil indispensable dans un laboratoire d'analyse, il existe deux types d'examen microscopique : l'examen à l'état frais et après coloration.

1.1. L'examen à l'état frais

C'est une technique rapide et facile qui permet de visualiser l'échantillon sous microscope optique. Le principe et la technique de la méthode sont décrits précédemment dans la partie de *Pseudomonas aeruginosa*.

1.2. Coloration du GRAM

La coloration du GRAM est une technique qui permet de différencier les bactéries en deux catégories le Gram positif et le Gram négatif. Nous avons mentionné précédemment le principe et la technique de la coloration du Gram en détaille.

2 .Culture et isolement

Les champignons sont cultivés habituellement dans leur milieu spécifique sabouraud. Le temps d'incubation varie entre 24 à 48heures et peut durer jusqu'à 5 jours.

Résultats et Discussion

● *Pseudomonas aeruginosa*

1. Examen microscopique

1.1. Etat frais

Pseudomonas aeruginosa sous microscope optique à objectif $\times 40$ apparaît se forme de bacille, mobile avec un flagelle polaire, se déplaçant en ligne droite.

L'examen à l'état frais nous a permis d'observer *Pseudomonas aeruginosa* sous forme de bacille mobile se déplaçant en ligne droite grâce a sont flagelle polaire. Nos résultats sont similaires à ceux des autres études sur *Pseudomonas aeruginosa* [99].

1.2. Coloration de GRAM

Nous avons observé des bacilles colorés en rose à Gram négative (-) (Figure 14)

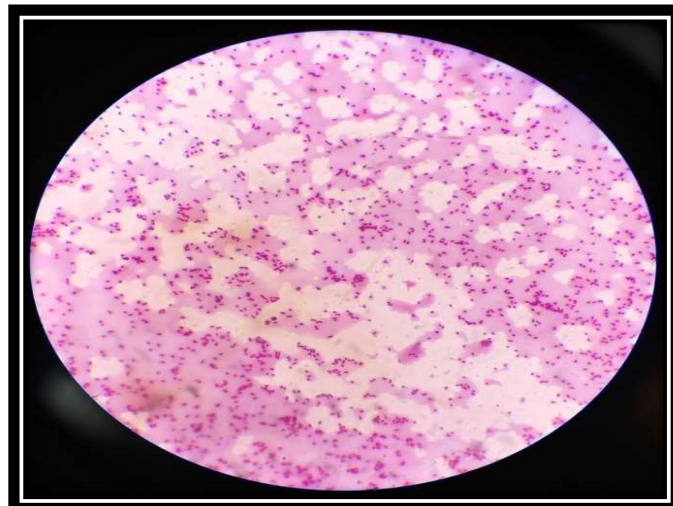


Figure 14: *Pseudomonas aeruginosa* sous microscope G $\times 100$.

Après la coloration de Gram, la souche *P.aeruginosa* apparaît sous forme des bacilles colorés en rose, donc à Gram négative (-) (Figure 14) [99].

2. Culture et Isolement

Les résultats de l'isolement et de repiquage de la souche étudiée sur la Chroma-agar permettent d'observer *Pseudomonas aeruginosa* sous forme de colonies lisses et bombées, de couleur blanchâtre et de taille moyenne, caractérisées par une odeur du savon grâce à leur pigment (Figure 15).

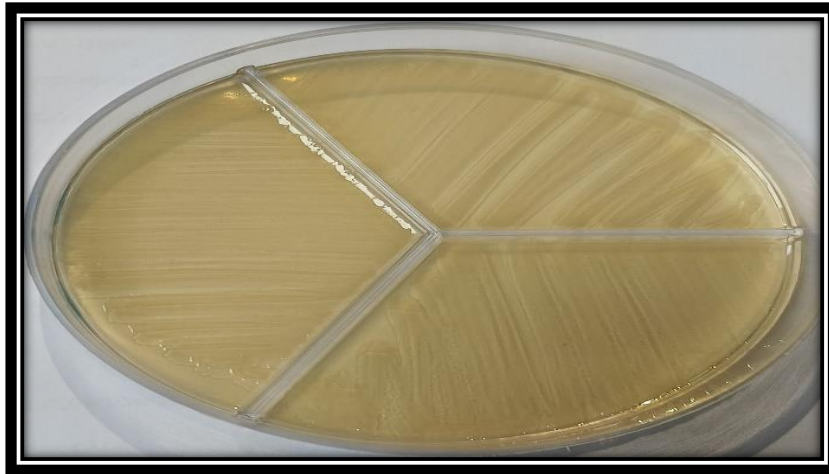


Figure 15: Culture pure de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les résultats de l'isolement et du repiquage de la souche étudiée sur le Chroma-agar montrent que *Pseudomonas aeruginosa* se présente sous forme des colonies lisses et bombées, de couleur blanchâtre et de taille moyenne, La présence d'une odeur de savon, attribuable au pigment pyoverdine produit par la bactérie, concorde avec la littérature scientifique [99].

3. Identifications et Antibiogramme

Après l'identification par la machine automatisée VITEK 2 les souches examinées sont des *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans notre étude nous avons utilisé pour identifier *Pseudomonas aeruginosa* par l'appareil VITEK 2 tandis que Sawsan Saeed Hasan *et al*, ont utilisé dans leurs études d'autres tests pour l'identification comme le test de catalase et l'oxydase plus la machines VITEK2 et ont trouvé 8 souches de *Pseudomonas aeruginosa* parmi 44 souches de *Pseudomonas spp* [100]

Voici le tableau montrant la résistance et la sensibilité des 19 souches étudiées aux différentes familles d'antibiotiques.

Tableau 7: La résistance et la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa*.

Famille	Antibiotique	La résistance et la sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
β-lactamines	Pipéracilline	68% (S)
	Céfazoline	100% (R)
	Ceftazidime	79% (S)
	Imipénème	53% (S)
Aminosides	Amikacine	100% (S)
	Gentamicine	100% (S)
Quinolones	Ciprofloxacine	84% (S)
Polymyxines	Colistine	53% (S)

Dans notre étude au niveau du laboratoire médicale privé (Ibn Sina) nous avons utilisé une gamme de 8 antibiotiques sur 19souches prélevés à partir de différents échantillons. Nous avons trouvé que *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie sensible à la majorité des antibiotiques qui sont : Pipéracilline (68%), Ceftazidime (79%), Imipénème (53%), Amikacine (100%), Gentamicine (100%), Ciprofloxacine (84%), Colistine (53%), par contre résistante au Céfazoline (100%) seulement (tableau 07).

En comparaison avec la littérature scientifique, Maria Mushtaq Gill *et al*, ont trouvé parmi 180 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées à partir de différents échantillons cliniques. 22.7% ont été identifiées comme multirésistantes (MDR), tandis que 11% sont extrêmement résistantes au médicament *Pseudomonas* résistant (XDR), et 4.3% sont multirésistantes et extrêmement résistantes au médicament *Pseudomonas aeruginosa* contre divers antibiotiques anti-*Pseudomonas* (PDR), c'est-à-dire résistant à tous les médicaments [101].

Les mécanismes par lequel *P.aeruginosa* acquiert une résistance à cet antibiotique sont :

- Résistant aux Carbapénèmes (impermeabilité) : La résistance au méropénème chez *P. aeruginosa* est associée à la surproduction de la pompe à efflux MexAB-OprM en plus de la perte de la porine OprD spécifique aux carbapénèmes. La résistance à l'imipénème est associée à l'absence d'OprD après des mutations ou l'inactivation insertionnelle du gène structurel. Une autre voie de régulation de l'OprD implique des mutants qui surexpriment mexEF-oprN associés à la perte concomitante de porine OprD [96].

- **Carbapénémase** : production de Carbapénémases de classe A ou de Carbapénémases de classe B plus répandues. Transfert de gènes plasmidiques.

Classe A : les enzymes KPC provenant d'une entérobactérie et GES-2 sont apparues après mutation ponctuelle de la BLSE GES-1.

Classe B (metallo- Carbapénémases) : principalement IMP, VIM, NDM, SPM et GIM plus rarement [96].

- **Pénicillinase acq + R aux carbapénèmes (impermeabilité)** : Production de pénicillinase classe A (TEM, CARB, PSE) ou classe D (OXA) associée à la résistance aux carbapénèmes provoquée par une perte de porine OprD2 ou par une surproduction des pompes à efflux (MexAB-OprM MexXYoprM) [96].

- **Céphalosporinase de haut niveau** : production à haut niveau de la céphalosporinase inducible codée par le gène chromosomique AmpC [96].

4. Répartition des patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa*

4.1. Selon le type de prélèvement

Au niveau du laboratoire médical privé (Ibn Sina) nous avons obtenu des résultats selon le type de prélèvement qui sont représentées dans le tableau 08 et la figure 16 :

Tableau 8: Répartition des patients selon le type de prélèvement.

Type de prélèvement	ECBU	PUS	CRACHAT
Nombre des patients	11	6	2
Pourcentage (%)	58	32	10

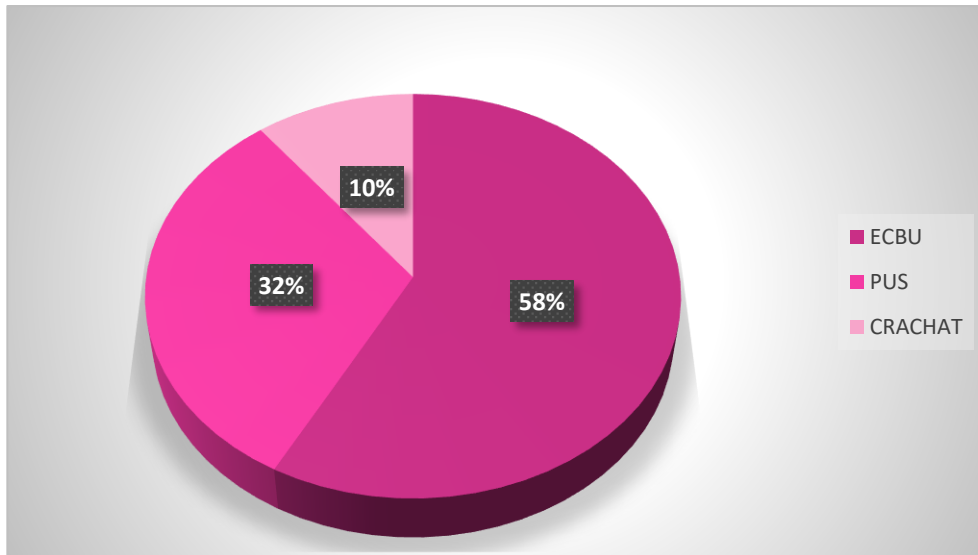


Figure 16: Répartition des patients selon le type de prélèvement.

Il existe plusieurs types de prélèvement ou on peut trouver *Pseudomonas aeruginosa*, par exemple : opératoire, sanguin,...etc. Dans notre étude Les résultats de la répartition des souches selon le type de prélèvement montrent : 32% de PUS, 58% d'ECBU et 10% de Crachat (Figure 16). Une autre étude est réalisée par Lubna Farooq *et al*, a révélé une répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* comme suivant : 34% de PUS, 20.6% aspiration trachéale, 18.6% d'urine, 14.4% de la salive, 10.1% du sang et 2.1% d'oreille d'écouvillon, sont des multirésistantes par contre dans les non-multirésistantes on trouve les résultats suivants : 15.1% de PUS, 21.5% aspiration trachéale, 30.4% d'urine, 17.7% de la salive, 10.1% du sang et 5.1% d'oreille d'écouvillon [102].

4.2. Selon le sexe

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le tableau 09 et (figure 17) :

Tableau 9: Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe	Femme	Homme
Nombre des patients	13	6
Pourcentage (%)	68	32

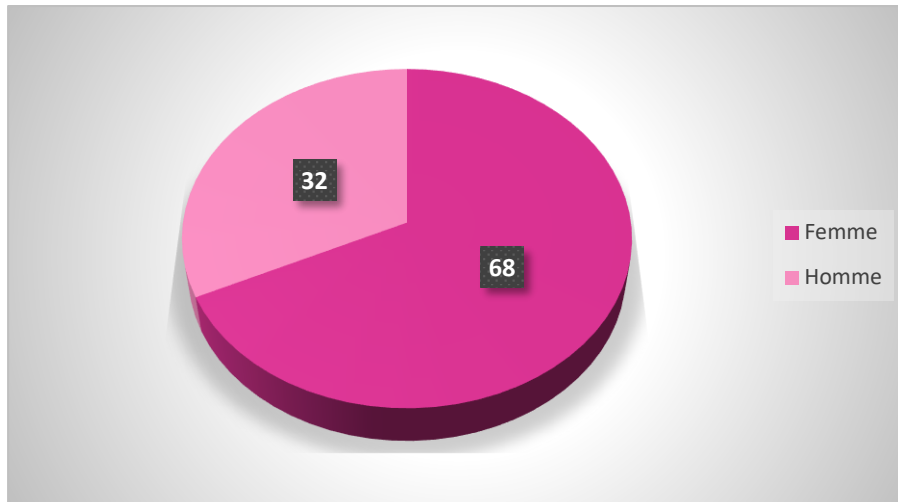


Figure 17: Répartition des patients selon le sexe.

Ces résultats de l'étude montrent que *Pseudomonas aeruginosa* est plus fréquemment isolée chez les femmes que chez les hommes. D'après le pourcentage que nous avons obtenu selon le sexe qui est composé de 68% de femmes et 32% d'hommes (Figure 17). D'après Lubna Farooq *et al*, la répartition selon le sexe est comme suit : 54% femmes et 46% hommes. Donc, nos résultats sont presque similaires à la littérature scientifique qui montre la prédominance féminine [102].

4.3. Selon l'âge

Dans notre étude nous avons effectué aussi une répartition des patients selon leur âge au niveau du même laboratoire médicale, les résultats sont comme suit dans le tableau 10 :

Tableau 10: Répartition des patients selon l'âge.

Tranche d'âge	[1-20]	[21-40]	[41-60]	[61-80]	[81-100]
Nombre des patients	3	3	3	9	1
Pourcentage(%)	16	16	16	47	5

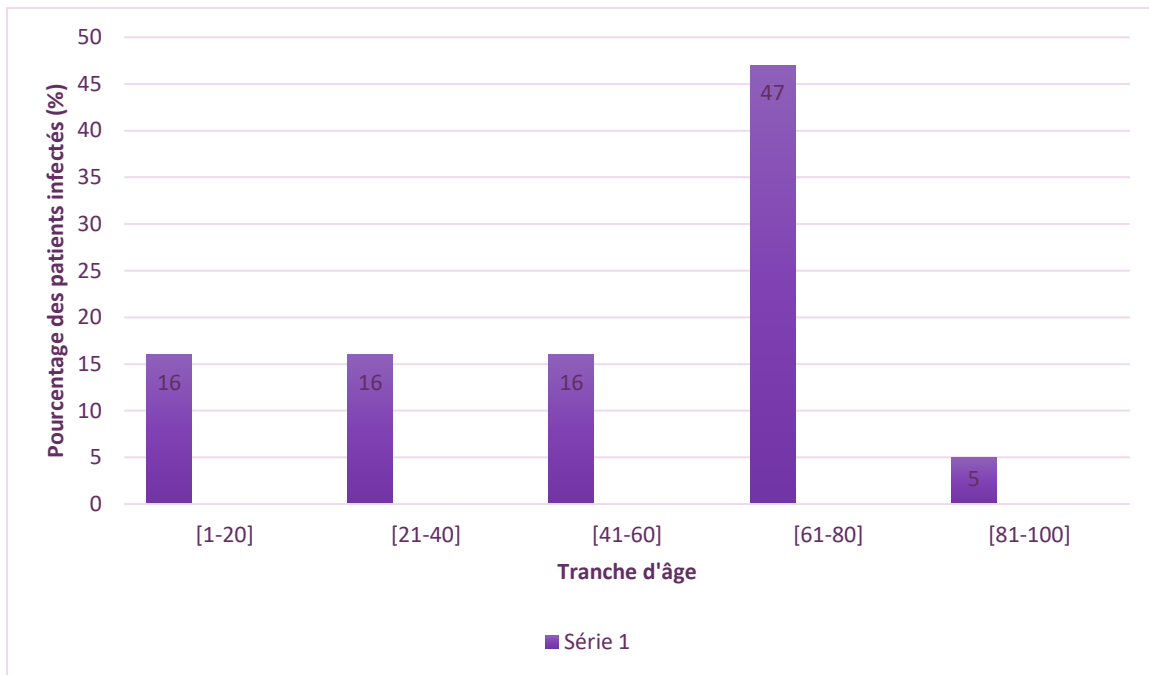


Figure 18: Répartition des patients selon l'âge.

La répartition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* selon l'âge des patients infectés est comme suit (Figure 18) :

- [1-60 ans] : dans cet intervalle, nous avons trouvé 16% des patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa*
- [61-80 ans] : la majorité des patients infectés sont inclus dans cet intervalle (47%).
- [81-100 ans] : une faible répartition des patients dans cet intervalle (5%).

Une étude réalisée par Lubna Farooq *et al*, dans le même contexte, ont trouvé que la majorité des isolats (35.4%) ont été récupérés dans la tranche d'âge de 60 à 80 ans. C'est effectivement les mêmes résultats que nous avons trouvés [102].

● *Candida albicans*

1. Examen microscopique

1.1. Etat frais

Candida albicans Sous microscope optique se présente comme des petites levures de petite taille. *Candida albicans* Sous microscope optique se présente comme des petites levures de petite taille.

Nos résultats sont similaires à celle d'autres études [103]

1.2. Coloration de Gram

Après la coloration de Gram, la souche *C.albicans* apparait sous forme ovoïde colorée en violet donc Gram positive (+) [] (figure 19).

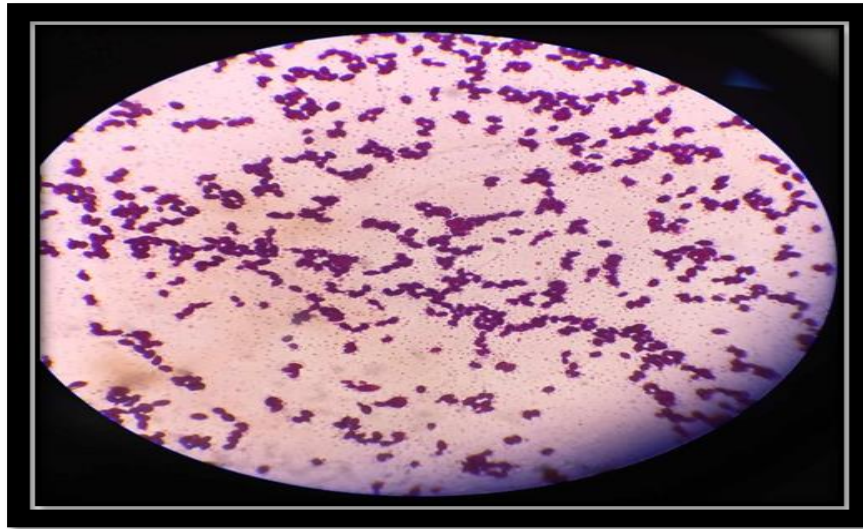


Figure 19: *Candida albicans* sous microscope G×100.

Les résultats que nous avons observés sont similaires à la littérature scientifique [104].

1.3. Isolement et culture

Après culture, nous avons observé l'aspect macroscopique des colonies de *Candida albicans* au recto et au verso : des colonies blanches, crémeuses et lisses (Figure 20).



Figure 20: La culture de la souche *candida albicans* sur milieu sabouraud.

Les résultats de l'isolement et de l'identification des colonies de *Candida albicans* montrent des colonies blanches, crémeuses et lisses, conformes aux descriptions de la littérature scientifique [103].

● Les interactions entre les bactéries et les champignons

1. L'interaction entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*

En 2008, F. Ader *et al*, ont réalisé une étude multicentrique menée sur une cohorte de patients de réanimation sous ventilation mécanique qui a identifié la colonisation à *Candida spp*. Comme facteur de risque de survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à *P. aeruginosa*. De plus, une étude rétrospective suggère qu'un traitement antifongique réduirait l'incidence de PAVM ou de colonisation trachéobronchique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients intubés et ventilés ayant une colonisation trachéobronchique à *Candida spp* [8].

Des études préliminaires ont montré que certains facteurs de virulence de *P.aeruginosa*, comme la pyocyanine et l'hydroxyphénazine, inhibent *in vitro* la croissance de *C.albicans*. Une première étude dynamique a établi que l'interaction pathogénique entre ces deux microorganismes se produit lorsque *P.aeruginosa* est en phase stationnaire et *C.albicans* sous forme filamenteuse. Après 72 heures de culture une agglutination d'un conglomérat bactérienne s'est formée autour du filament, suivie par le développement d'un biofilm autour des colonies bactériennes, ce qui a entraîné la mort de *C.albicans*. L'emploi de mutants défectueux sur certains facteurs de virulence de *P.aeruginosa* a entraîné divers niveaux de formation de biofilm et d'efficacité fongicide, démontrant ainsi l'implication simultanée de plusieurs gènes de virulence bactériens. Cette découverte finale a permis aux auteurs de spéculer sur le rôle potentiel des eucaryotes unicellulaires environnementaux dans l'évolution des espèces microbiennes, notamment en ce qui concerne la conservation verticale de certains gènes de virulences procaryotes [8].

Récemment, les auteurs ont étendu leurs recherches initiales en démontrant que *C.albicans* ne demeurait pas passif face au phénomène de « prédation ». Ils ont mis en évidence sa capacité à bloquer ou inverser le processus de filamentation en détectant les molécules de signalisation intercellulaire de *P.aeruginosa* [8].

En 2009, Luisa De Sordi et Fritz A. Mühlischlegel ont effectué une revue dans le but de mettre en évidence les progrès de la recherche sur le Quorum sensing (QS) fongique et sur les interactions entre champignons et bactéries. Un point clé de la recherche concerne l'interaction de *Candida albicans* avec d'autres micro-organismes, en mettant particulièrement l'accent sur les relations existant entre *C. albicans* et le pathogène bactérien opportuniste *Pseudomonas aeruginosa*, qui est un pathogène couramment étudié avec un système QS bien caractérisé [105].

L'étude décrit que *Pseudomonas aeruginosa* possède deux systèmes de quorum sensing (QS) étroitement liés : LasI/R et RhlI/R. Les gènes *lasI* et *lasR* régulent l'expression des gènes *rhlI* et *rhlR*. La LasI synthase produit des 3-oxo-C12 homosérines lactones (HSL), tandis que RhlI catalyse la production de HSL C4. Au début de la croissance, le gène *rsaL*, situé entre *lasR* et *lasI*, code pour le répresseur RsaL qui inhibe le système Las. La molécule signal 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone (PQS) ajoute un niveau de contrôle supplémentaire en reliant hiérarchiquement les systèmes Las et Rhl. LasR et RhlR, ainsi que leurs HSL associées, influencent l'expression de plus de 200 gènes et contrôlent la formation de biofilms et divers facteurs de virulence, comme l'élastase, l'exotoxine A et la pyocyanine [105].

P. aeruginosa limite la croissance de *Candida albicans* in vitro, et l'éradication de cette bactérie par antibiotiques augmente souvent la population de *C. albicans* chez les patients atteints de mucoviscidose. Les facteurs responsables incluent la pyocyanine, la phospholipase C, les phénazines et plusieurs régulateurs de virulence tels que GacA, LasR, RhlR et RpoN, suggérant un rôle écologique pour ces éléments. *P. aeruginosa* ne s'attache qu'à la forme filamenteuse de *C. albicans*, un processus médié par les exsudats fongiques solubles et la paroi cellulaire riche en glycoprotéines. *C. albicans* réagit en bloquant la transition levure-hyphes ou en inversant cette transition via la molécule 3-oxo-C12 HSL, sans affecter sa croissance [105].

Les deux interactions de signalisation distinctes médiées par QS diminuent la destruction de *C. albicans* par *P. aeruginosa* et favorisent la coexistence de ces deux espèces. Le bénéfice biologique de cette réponse réciproque aux molécules QS dans une interaction eucaryote-procaryote justifie des recherches plus approfondies d'un point de vue écologique et clinique [105].

En résumé, les deux études explorent les interactions entre *Candida albicans* et *Pseudomonas aeruginosa*, mais se focalisent sur des aspects distincts. La première étude examine la colonisation par *Candida spp* comme facteur de risque de PAVM (pneumonie acquise sous ventilation mécanique), soulignant les implications cliniques pour les patients en réanimation. En revanche, les recherches plus récentes de la seconde étude s'intéressent aux mécanismes

biologiques et moléculaires sous-jacents aux interactions entre ces deux espèces, en se concentrant sur le quorum sensing et la formation de biofilms.

2. L'interaction entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus*

L'article "Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis" de Karen Keown *et al*, examine les interactions complexes et les implications cliniques des infections bactériennes et fongiques chez les patients atteints de fibrose kystique (FK). La prévalence de la co-infections varie considérablement, allant de 2,3 % à 44,8 %, selon les critères diagnostiques et les méthodes utilisées. *Pseudomonas aeruginosa* aggrave significativement la maladie pulmonaire FK en réduisant la fonction pulmonaire, augmentant les hospitalisations et la mortalité. *Aspergillus fumigatus*, bien que son impact soit moins bien défini, présente de sérieux risques, notamment chez les individus immunodéprimés, et peut entraîner des infections chroniques en raison de mécanismes de clairance pulmonaire altérés. Les interactions entre ces deux agents pathogènes sont à la fois antagonistes et coopératives, ce qui complique la gestion de la maladie [106].

Pseudomonas aeruginosa produit des sidérophores, tels que la pyoverdine, qui se lie au fer avec une grande affinité, privant ainsi *Aspergillus fumigatus* de ce nutriment essentiel et inhibant sa croissance. De plus, les métabolites de *P.aeruginosa* ont montré un effet inhibiteur sur la formation de biofilm par *A.fumigatus*, réduisant la viabilité du champignon. Malgré cette compétition, la coexistence des deux pathogènes dans les voies respiratoires des patients atteints de fibrose kystique aggrave l'état clinique, entraînant une diminution significative de la fonction pulmonaire, une augmentation des hospitalisations et une utilisation accrue des antibiotiques. La présence d'*A.fumigatus* stimule également une réponse immunitaire qui exacerbe l'inflammation pulmonaire causée par *P.aeruginosa*, aggravant les lésions tissulaires et contribuant à une détérioration plus rapide de la fonction pulmonaire. Ces interactions soulignent l'importance d'une gestion attentive des co-infections pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de fibrose kystique [106].

En 2019, Gabriele Sass et son groupe ont analysé 24 mutants de *Pseudomonas aeruginosa* avec des délétions dans des gènes cruciaux pour la virulence, l'acquisition du fer ou le quorum sensing, afin d'évaluer leur capacité à interférer avec les biofilms d'*Aspergillus fumigatus*. Les cellules et les filtrats de culture planctonique ou de biofilm de quatre mutants de *P.aeruginosa* (pvdD-pchE-, pvdD-, lasR-rhlR- et lasR-) ont montré une inhibition significativement réduite du métabolisme du biofilm ou de la croissance planctonique d'*A.fumigatus* comparé à la souche sauvage de *P. aeruginosa*. Le défaut commun de ces quatre mutants était une

absence de production de pyoverdine, un sidérophore de *P. aeruginosa*. La pyoverdine pure a influencé le métabolisme du biofilm d'*A.fumigatus* et a restauré l'inhibition observée avec les mutants mentionnés précédemment. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la production de pyoverdine et l'activité antifongique étaient corrélées. Le mécanisme principal d'inhibition de la pyoverdine reposait sur la chélation du fer, privant ainsi *A. fumigatus* de ce nutriment essentiel [107].

En se basant sur la section consacrée à l'interaction dans l'article, l'auteur montre que l'interaction entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* est complexe et bidirectionnelle. Les deux organismes utilisent le fer comme nutriment et la production élevée de pyoverdine par *P. aeruginosa* impacte le métabolisme et la croissance d'*A.fumigatus*. Il est probable qu'*A.fumigatus* ait développé des contre-mécanismes pour se défendre. Bien qu'*A.fumigatus* ne puisse pas utiliser le fer lié à la pyoverdine, *P. aeruginosa* peut exploiter le fer lié aux sidérophores d'*A.fumigatus*, ce qui peut réduire la production de pyoverdine par *P. aeruginosa*. Le fer lié aux sidérophores d'*A.fumigatus* protège le champignon des effets néfastes de la pyoverdine et, en combinaison avec le produit PQS de *P. aeruginosa*, pourrait même stimuler le métabolisme d'*A.fumigatus* au-delà de ce que le fer seul pourrait faire. Les sidérophores d'*A.fumigatus* semblent donc être essentiels pour la protection contre les molécules antifongiques. Le mutant *sidA-* d'*A.fumigatus*, qui ne produit pas de sidérophores, est hypersensible aux produits de *P. aeruginosa* et à la pyoverdine. Des études préliminaires suggèrent que l'interférence avec la production des sidérophores d'*A.fumigatus* pourrait renforcer le traitement antifongique [107].

Le fer est un nutriment crucial pour *A. fumigatus*, et toute interférence avec sa disponibilité est préjudiciable au champignon. La pyoverdine, un sidérophore de *P. aeruginosa*, est le principal facteur antifongique produit par cette bactérie, car elle se lie au fer et le retient, le rendant inaccessible à *A. fumigatus*. Les sidérophores d'*A.fumigatus*, produits en réponse à une carence en fer, stockent le fer, soutiennent le métabolisme fongique et neutralisent la toxicité de *P. aeruginosa* basée sur la chélation du fer. *A. fumigatus* peut même bénéficier de la capacité de liaison du fer du PQS, une molécule de détection du quorum de *P. aeruginosa*. En conditions riches en fer, le PQS semble interagir avec les sidérophores d'*A.fumigatus*, fournissant ainsi le fer essentiel au champignon. L'interférence avec les molécules d'absorption du fer d'*A.fumigatus* pourrait être une nouvelle stratégie pour améliorer le traitement antifongique [107].

Les deux articles abordent l'interaction entre *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus*, en se concentrant sur la compétition pour le fer entre ces deux organismes, et en soulignant l'importance cruciale de la pyoverdine produite par *P.aeruginosa*. Le premier article

examine les mécanismes par lesquels la pyoverdine inhibe *A. fumigatus* et discute de ses implications pour le traitement de la mucoviscidose. Le deuxième article explique l'interaction complexe et bidirectionnelle entre les deux pathogènes, les stratégies de défense développées par *A. fumigatus*, et les implications cliniques pour les patients atteints de fibrose kystique.

Conclusion

La résistance des bactéries aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Les infections à *P.aeruginosa* sont fréquemment observées en milieu hospitalier et peuvent être particulièrement graves.

Au cours des dernières dizaines d'années, cette bactérie est devenue sensible a perdu sa capacité à résister aux antibiotiques. Dans notre étude clinique menée au laboratoire clinique privé (Ibn Sina), à partir de différents types de prélèvements bactériologie, nous avons constaté que la majorité des 19 souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient sensibles aux différents antibiotiques : Pipéracilline (68%), Ceftazidime (79%), Imipénème (53%), Amikacine (100%), Gentamicine (100%), Ciprofloxacine (84%), Colistine (53%), avec une résistance uniquement au Céfazoline (100%).

La majorité de nos patients sont dans la tranche d'âge de 60 à 80 ans avec une prédominance féminine (68%).

En concluant que l'exploration des interactions synergiques et antagonistes entre les pathogènes est un domaine de recherche crucial pour améliorer la santé humaine et réduire le fardeau des infections opportunistes. Les implications médicales et économiques de cette recherche sont considérables et promettent des avancées majeures dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses.

Des nouvelles découvertes sont constamment faites, et notre compréhension de ces interactions complexes ne cesse de s'approfondir. Cela ouvre de nouvelles perspectives excitantes pour le développement de stratégies de lutte contre les infections opportunistes plus efficaces et plus durables.

Pseudomonas aeruginosa, une bactérie qui est devenue de plus en plus résistante aux antibiotiques dans les dernières années. Face à cette menace croissante, les chercheurs se tournent vers des études moléculaires approfondies pour identifier les gènes responsables de ce changement génétique.

Références bibliographiques

- [1] Raïssa Mesquita Braga,Manuella Nóbrega Dourado, Welington Luiz Araújo. (2016) *Microbial interactions : ecology in a molecular perspective*. **47** : 86-98.
- [2] Justin A Johnson, DVM. (2002). *Nosocomial infections*. **32** : 1101-1126.
- [3] Silvia Labovská (2021) *Pseudomonas aeruginosa as a cause of nosocomial infections*. 114p
- [4] Francois Barbier, Michel Wolff. (2010) *Multirésistance chez Pseudomonas aeruginosa : vers l'impasse thérapeutique ?* **26** : 960-968.
- [5] Emmanuelle Girodon-Boulandet, Catherine Costa. (2005).*Génétique de la mucoviscidose*. **8** : 34-126.
- [6] Dr.med. Anne Mornand, Prof. Dr.med. Jürg Barben. (2017). *La mucoviscidose au fil du temps*. **98** :1092-1093.
- [7] Karen Keown, Alastair Reid, John E. Moore, Clifford C.Taggart, Damian G. Downey. (2020). *Coinfection with Pseudomonas aeruginosa and Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis*. **29**: 200011.
- [8] F.Ader, K.Faure, B.Guery, S.Nseir. (2008) *Interaction de Pseudomonas aeruginosa avec Candida albicans dans les voies respiratoires : de la physiopathologie à une perspective thérapeutique*. **56** : 164-169.
- [9] Dorothée Blancheton, En collaboration avec Eric caumes (infectiologue). (2023). Infections : Types, symptômes et traitements. [en ligne] <https://www.doctissimo.fr/sante/maladies/maladies-infectieuses> (Consulté: 03.avr. 2023).
- [10] Cameron white, (2023). What to know about infections. [en ligne] <https://www.medicalnews-today.com/articles/196271> (Consulté: 29.nov. 2021).
- [11] David C. Dale, MD. (2023). Taux de globules blancs élevé (Leucocytose) University of Washington. [en ligne] <https://www.msmanuals.com/fr>. (Consulté : avr. 2023).
- [12] Peter J. Delves, PhD. (2021). Présentation du système immunitaire. [en ligne] <https://www.msmanuals.com/fr>. (Consulté : sept. 2021).
- [13] KipsereKsolomon. (2024) *Disorders of white blood cells and related conditions*. **9**: 41-655.
- [14] Véronique Blais, Serge Rivest. (2003). *Rôle de la réponse immunitaire innée dans le cerveau*. **19**: 981–987.
- [15] Patrice Debré, Vincent Vieillard, avec la participation de Jean-Paul Gonzalez (2023). *Système immunitaire*. 1015-1038.
- [20] Remy.Gauzit (2006), *infections cutanées graves : définitions, caractéristiques cliniques et microbiologique*. **25** : 967-970.
- [21] Patrick olombel. (2005). *Les infections Sexuellement Transmises* 2-12.
- [22] Jarett sell, Bevin dolan. (2018). *common Gastrointestinal infections*. **45** : 519-532.
- [16] Hassan Ahmed khan , Fatima kanwal Baig , Riffat Mehboob. (2017). *Nosocomiale infection : Épidémiologie ,prévention ,contrôle and surveillance ; Asian pacific journal of tropical biomedicine*. **7** : 478-482.
- [17] J-D cavallo , E Garrabé (2003) ,*outils du diagnostic Biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) :analyse critique, Médecine et Maladie infectieuses* **33** : 447-456.
- [18] Mchich Anas. (2002).Thèse de doctorat. Les infections nosocomiales à propos de 55 cas colliges au Maroc.

- [19] Shugang Qin, Wen Xiao, Chuanmin Zhou, Qinqin Pu, Xin Deng, Lefu Lan, Haihua Liang, Xiangrong Song, Min Wu. Pathogenesis. (2022). *virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics*. **7** : 199.
- [23] E.Driddi, A.chetoui, A. Zaoui. (2006). Prévalence de l'infection nosocomiales dans un hôpital régional tunisien. **18** :187-194.
- [24] Yves Mouton, Edouard Bingen, Yves Deboscker, John Libbey Eurotext. (2000) *Antibiotique antiviraux anti infectieux*. 288p.
- [25]. Bentley, R., and J. W. Bennett. (2003). *What Is an Antibiotic?* **52**. 303-331.
- [26] Cécile jacry (2021). Thèse de doctorat. Découverte des nouvelles molécules antibiotiques et caractérisation de leurs modes d'action.
- [27] A.pourbaix , F.Guérine. (2016). *Fosfomycine, place et intérêt dans un contexte de multirésistance Fosfomycin: Renewed interest due to multidrug resistance*. **18** : 85-97.
- [28] P.Mark:Md. Wilhelm. (1991). *Vancomycin ; Mayo Clinic Proceedings*. **66** : 1165 -1170.
- [29] D Comte, S Petitpierre, F Spertini, PA Bart. (2012). *Allergiques β -lactamines* **8** : 836-42.
- [30] Laurent Bourguignon, Sylvain Goutelle (2018) ; Principales molécules ; Pharmacologie des anti-infectieux, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. 211p.
- [31] Nora Vázquez-Laslop, Alexander S Mankin. (2018). *How macrolide antibiotics work Trends in biochemical sciences*. **43** : 668-684.
- [32] Jehl, F., P. Thévenot, M. Chomarar, M. Weber, and A. Gérard. (2003). *De l'antibiogramme à la prescription*. **33**. Editions BioMérieux.
- [33] Courvalain, P., R. Leclercq, and É. Bingen. (2006). *Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines*. *Antibiogramme* : 349-364.
- [34] inor, L. L., and M. Véron. (1989). Bactériologie médicale. Sciences Flammarion. 2e édition. 1107p.
- [35] Adam, F., and I. Drouillard. (2003). *sulfamides et associations*. *Encly Med Chir, Maladies infectueuses*. 268 -293.
- [41] Anass Riffie (2021-2022) ; mémoire de Master. La phagothérapie constitue-t-elle un traitement potentiel des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.
- [42] J.-C. Dubus, S. Ravilly (2008) ; *Aérosolthérapie dans la mucoviscidose*. **25** : 989-998.
- [43] A.Lezzar. (2023). Pouvoir pathogène des bactéries. CHU. Constantine.

- [44] Andréa DESSE. (2019). Thèse de doctorat. Caractérisation de facteurs de virulence impliquant les systèmes de sécrétion bactériens.
- [45] Carle Gessard. (1984). *On the blue and green coloration that appears on bandages*. **3** : 775-66.
- [46] Chaker H. (2012). Thèse de doctorat. Régulation de l'adaptation de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* a son hôte : implication des métabolites du tryptophane.
- [47] Morand a, J.-J. Morand. (2017). *Pseudomonas aeruginosa in dermatology*. **144** : 666-675.
- [48] Christoph Burgstedt. (2023). Blue colored multiple antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterium – 3d illustration.
- [49] Achari N., Benchaita A., Benchikh el fegoun R. (2016). Thèse de Doctorat en pharmacie. *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine.
- [50] FILLALI Wasfi. (2022). Thèse de doctorat en Pharmacie. Analyse prospective par séquençage haut débit de souches de *Pseudomonas aeruginosa* d'origine respiratoire isolées au service de réanimation polyvalente du CHU de Limoges.
- [51] Ariane Biquand. (2017). Thèse DE Doctorat EN PHARMACIE. Les Infections à *Pseudomonas aeruginosa* et leurs traitements.
- [52] Filopon, D. (2006). Thèse de doctorat. Mécanismes de régulation impliquées dans la pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* : système de sécrétion de type III, épigénèse et quorum sensing.
- [53] Laura De Francesco. (2000). *Pseudomonas aeruginosa* sequence reported, the biggest bacterial genome sequenced to date.
- [50] Panel Morten Rytbke, Louise Dahl Hultqvist, Michael GivskovTim Tolker-Nielsen. (2015). *Pseudomonas aeruginosa Biofilm Infections: Community Structure, Antimicrobial Tolerance and Immune Response*. **427** : 3628-3645.
- [51] Minh Tam Tran Thi, David Wibowo , Bernd H A Rehm. (2020). *Pseudomonas aeruginosa Biofilms*
- [52] Bricha S, Ounine K, Oulkheir S, EL Haloui NE, Attaras B. (2009). *Facteurs de virulence et épidémiologie liés au Pseudomonas aeruginosa*. **2**. 7-14.
- [53] Burrows Lori L. (2012). *Pseudomonas aeruginosa Twitching Motility: Type IV Pili in Action*. **66**. 493–520.
- [54] Pier GB. (2007). *Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity*. **297** : 277-295.
- [55] Lam JS, Taylor VL, Islam ST, Hao Y, Kocincova D. (2011). *Genetic and functional diversity of Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide*. **2**: 1-25.
- [56] panel Audrey Mérens a, Hervé Delacour a, Patrick Plésiat b, Jean-Didier Cavallo c, Katy Jeannot b. (2011). *Pseudomonas aeruginosa et résistance aux antibiotiques*. **41** : 49-62.
- [57] Vincent Cattoir. (2004). *Efflux-mediated antibiotics resistance in bacteria*. **52** : 607-616.
- [58]. Alexandre Guilliermond. (1912). Les levures. 1^{er} édition. 565p.

- [59] Fatiha Boudjeriha, Fairouz Bouanika, Akila Zenadi, S. (2008). Mémoire de Master. Les champignons.
- [60] Malcolm D Richardson. (1991). *Opportunistic and pathogenic fungi*. **28** : 1-11.
- [61] Pier Antonio Michel. (1729). *Nova plantarum genera*.
- [62] Christopher Leleu. (2012).Thèse de doctorat. Evaluation du risque lié à l'exposition aérienne à *Aspergillus fumigatus*.
- [63] Jean-Paul Latgé, Georgios Chamilos. (2019). *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis*. **33** : 140-18.
- [64] Jean-Paul Latgé. (1999). *Aspergillus fumigatus and Aspergillosis*. **12**: 310–350.
- [65] Taylor R. T. Dagenais, Nancy P. Keller. (2009). *Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in Invasive Aspergillosis*. **22** : 447–465.
- [66] Bennett,J. (2010). An overview of the genus *Aspergillus*. In *Aspergillus*; M. Machida and K. C.Tabuc. (2007). Thèse de doctorat. Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines.
- [67] Muriel BERNARD –CARDONA. (2003). Thèse de doctorat. Protéines et paroi chez *Aspergillus fumigatus*.
- [68] Guillaume Yapi Yayé. (2019).Thèse de doctorat. EVALUATION ET ESSAIS D’OPTIMISATION DE L’ACTIVITE ANTIFONGIQUE DES EXTRAITS DE TERMINALIA MANTALY H.PERRIER, SUR LA CROISSANCE IN VITRO D’*ASPERGILLUS fumigatus*, *CANDIDA albicans*, *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* ET *TRICHOPHYTON MENTAGROPHYTES*.
- [70] James A. Barnett. (2008). *a history of research on yeasts 12: medical yeasts par one, Candida albicans*. **25**. 385-417.
- [71] Dotto, M. (1984). Thèse de doctorat. L’ouranite sous prothétique.
- [72] Samson, J. (1990). *Candidoses buccales : Epidémiologie, Diagnostic et traitement*. **100**. 548-559.
- [73] Olivier Béréziat. (2004). thèse de doctorat. Application de la PCR en temps réel au diagnostic des Candidémies.
- [74] Dignani, Elias J Anaissie ; Michael R McGinnis ; Michael A Pfaller. (2009). *Clinical mycology*. 2eme edition. 688p.
- [75] Jasminka Talapko , Martina Juzbašić , Tatjana Matijević , Emina Pustijanac , Sanja Bekić , Ivan Kotris and Ivana Škrlec. (2021). *Candida albicans—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection*. **7**: 79.
- [76] Aurore Sarazin (2010). Thèse de doctorat. Les glycannes pariétaux de levures et leur implication dans l’induction et la régulation de la réponse immunitaire de l’hôte, aspects moléculaires et cellulaires de la biologie.
- [77] Euzeby J. (1994). *Mycologie médicale comparée*. Collection Mérieux. Fondation manuel, Tome II, 88-251.
- [78] Julee Ashmead. *Candida albicans* vector diagram. Vector Diagram of the yeast species *Candida albicans* structure and morphology.

- [79] K Madrasi, RN Burns, CW Hendrix, MJ Fossler and A Chaturvedula (2014). *Linking the Population Pharmacokinetics of Tenofovir and Its Metabolites With Its Cellular Uptake and Metabolism*. **3**: 1-6.
- [80] Cécile Loraux. (2017). Thèse de doctorat. Caractérisations génotypique et phénotypique de souches de *Candida glabrata* développant des résistances aux antifongiques.
- [81] Céline LAGANE. (2007). Thèse de doctorat. ROLE DE L'IL-13 ET DES LIGANDS DE PPAR- γ DANS LA REPONSE ANTI-INFECTIEUSE DES MACROPHAGES MURINS ET DES MONOCYTES HUMAINS VIS-A-VIS DE *CANDIDA albicans*. IMPLICATION DE PPAR- γ .
- [82] Yosuke Tashiro, Yutaka Yawata, Masanori Toyofuku, Hiroo Uchiyama, Nobuhiko Nomura. (2013). Interspecies interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and other microorganisms. **28**: 13-24.
- [83] Paul Nardon, Anne-Marie Grenier. (1993). Symbiose et évolution Annales de la Société entomologique de France (NS) **29**: 113-140.
- [84] Claude Combes Masson. (1995). Thèse de doctorat. Interactions durables : écologie et évolution du parasitisme.
- [85] Michel Dreyfus. (2001). Liberté, égalité, mutualité : mutualisme et syndicalisme, 1852-1967. 350p.
- [86] Davet P. (1996). Vie microbienne du sol et production végétale. 1er édition. 384p
- [87] Akihiko Mougi. (2016). *The roles of amensalistic and commensalistic interactions in large ecological network stability*. **6**: 29929.
- [88] Hanna Ostapska, François Le Mauff, Fabrice N. Gravelat Brendan D. Snarr, Natalie C. Bamford, Jaime C. Van Loon Geoffrey McKay , Dao Nguyen, P. Lynne Howell , and Donald C. Shepard.(2022). *Co-Operative Biofilm Interactions between Aspergillus fumigatus and Pseudomonas aeruginosa through Secreted Galactosaminogalactan Exopolysaccharide*. **8** : 336.
- [89] Karen Keown, Alastair Reid, John E. Moore, Clifford C. Taggart and Damian G. Downey. (2020). *Coinfection with Pseudomonas aeruginosa and Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis*. **29** : 1-12.
- [90] Anne Debourgogne, Lorra Monpierre, Khadeeja Adam Sy, Isabel Valsecchi , Jean-Winoc Decousser and Françoise Botterel.(2023). *Interactions between Bacteria and Aspergillus fumigatus in Airways: From the Mycobiome to Molecular Interactions*. **9** : 1-14.
- [91] Gabriele Sass, corresponding Julianne J. Marsh, Pallabi Shrestha, Raquel Sabino and David A. Stevens. (2022). *Synergy between Pseudomonas aeruginosa Filtrates And Voriconazole Against Aspergillus fumigatus Biofilm Is Less for Mucoïd Isolates From Persons With Cystic Fibrosis*. **12** : 817315.
- [92] Cady A. (2006). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Etude génétique de la résistance aux carbapénèmes chez *Pseudomonas aeruginosa*.
- [93] Delarras C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. 476p.

- [94] CLSI, (2011). Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. M100- S21 31st edition. 352p.
- [95] Tortora G J ; Berdell B F ; Christine L C. (2003). Introduction à la microbiologie. 3eme édition. 945p.
- [96] Biomerieux VITEK2 Compact. <https://www.biomerieux.com/corp/en/our-offer/clinical-products/vitek-2-compact.html>
- [97] Réseau algérien de la surveillance de la résistance des bactéries aux ATB Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire). (2014). Disponible sur : <http://www.santé.dz/aarn/index.htm>.
- [98] CA-SFM. (2020). Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.Recommandations 2020. Société française de microbiologie, SFM, Paris 2
- [99] Memdouh Sara, Reddaf Norelhouda. (2018). Memoire de Master professionnel. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine.
- [100] Sawsan Saeed Hasan, Layla Abdulhamed Said, Saad L Hamed. (2020). *Identification of clinical Pseudomonas spp. by VITEK 2 compact system and species-specific polymerase chain reaction assay for identification of Pseudomonas aeruginosa.* **10** : 383-388.
- [101] Maria Mushtaq Gill, Javaid Usman, Fatima Kaleem, Afreenish Hassan, Ali Khalid, Rabia Anjum and Qanita Fahim. (2011). *Frequency and Antibiogram of Multi-drug Resistant Pseudomonas aeruginosa.* **21** : 531-534.
- [102] Lubna Farooq, Zahida Memon, Muhammad Owais Ismail, Sara Sadiq. (2019). *Frequency and antibiogram of multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa in a Tertiary Care Hospital of Pakistan.* **35** : 1622-1626.
- [103] Adrien Grebic. (2018). Thèse de Doctorat. Impact des antifongiques naturels sur la morphologie de *Candida albicans* : étude sur 29 extraits phytochimiques.
- [104] Clément Bernard, Joanne Bertaux, Nathalie Quillard, Marion Girardot, Christine Imbert.(2017) . *Etude de la capacité de Candida albicans et Propionibacterium à interagir et former un biofilm polymicrobien.* **27** : 43-44.
- [105] Luisa De Sordi & Fritz A. Muhlschlegel. (2009). *Quorum sensing and fungal-bacterial interactions in Candida albicans: a communicative network regulating microbial coexistence and virulence.* **9** : 990-999.
- [106] Karen Keown, Alastair Reid, John E. Moore, Clifford C. Taggart, Damian G. Downey. (2020). *Coinfection with Pseudomonas aeruginosa and Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis.* **29** : 200011.
- [107] Gabriele Sass, Hasan Nazik1, John Penner, Hemi Shah, Shajia R. Ansari1, Karl V. Clemons, Marie-Christine Groleau, Anna-Maria Dietl, Paolo Visca, Hubertus Haas, Eric D'eziel and David A. Stevens.(2019). *Aspergillus-Pseudomonas interaction, relevant to competition in airways.* **57** : 228-232.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : KAIM Roudaina
HOSNA Riham
NOUIOUA Ilhem

Interactions et voies de communication entre des pathogènes bactériens et fongiques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Mycologie et Biotechnologie Fongique

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif et l'un des agents pathogènes nosocomiaux importants, surtout chez les patients atteints de mucoviscidose et dans les unités de soins intensifs. L'objectif de ce travail est l'identification microscopique des souches isolées de divers prélèvements (urines, pus et crachat) au niveau de laboratoire d'analyses médical privé (Ibn Sina) ainsi que leurs profils de résistance aux antibiotiques. Au cours de notre étude nous avons isolé 19 souches de *Pseudomonas aeruginosa* dans une période de 9 mois Ce germe a été isolé essentiellement dans les urines (58%), pus (32%) et crachat (10%), avec une dominance féminine (68%) par contre chez l'homme (32%), dans divers tranche d'âge des patients (16%) [1-20ans], (16%) [21-40ans], (16%) [41-60ans], (47%) [61-80ans], (5%) [81-100ans], nous avons observé une dominance dans la tranche d'âge de 60ans à 80ans. Une étude théorique a été réalisée sur les interactions, entre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et la levure *Candida albicans* et entre la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* et la moisissure *Aspergillus fumigatus*, pour déterminer le rôle de ces interactions dans le développement de la résistance aux antibiotiques.

Mots-clefs : *Pseudomonas aeruginosa*, résistance aux antibiotiques, interactions, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*.

Laboratoires de recherche : laboratoire médicale privé d'Ibn Sina

Président du jury : Dr. DAHMANI Dahbia Ines (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. MEZIANI Meriem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr. MEGHNOUS Wissem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).