



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et
Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER**

En : Biologie

Spécialité : Infectiologie

Présenté Par

BEKADDOUR WASSILA

Thème

Mécanismes moléculaires de l'antibiorésistance de
***Pseudomonas aeruginosa* dans les infections nosocomiales**

Soutenu le 29/09/2020 devant le jury composé de :

Dr LAKHAL Abdelhafid	Encadreur	Maitre de Conférences Univ.Tlemcen
Dr Taffiani Chokri	Président	Maitre de Conférences Univ.Tlemcen
Dr cherac Sabri	Examineur	Maitre de Conférences Univ.Tlemcen

Année universitaire 2019/2020



REMERCIEMENTS

Le plus grand merci à *Dieu* tout puissant qui a seul le pouvoir de nous guider durant notre vie.

Un particulier remerciement à mon promoteur Mr *LAKhal Abdelhafid* pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses conseils et ses orientations dans ce travail.

Nos remerciements au Dr **Tafiani Chokri** qui a accepté de présider ce travail et au Dr **Cherrac Sabri** qui nous a honoré par sa participation à ce jury

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À mes chers parents.

À mes chers frères.

À ma chère sœur.

À tous mes proches et mes amis...





Sommaire

Introduction	1
Identification	2
Données taxonomiques	2
La génomique comparative de <i>P. aeruginosa</i>	3
Les autres espèces de <i>P. aeruginosa</i>	3
Epidémiologie et Facteurs de risque des infections à <i>P. aeruginosa</i>	3
Relation adhérence-virulence chez <i>P. aeruginosa</i>	4
Aspect moléculaire de la pathogénicité de <i>P. aeruginosa</i>	5
Le rôle de quorum sensing dans la pathogénicité	6
La formation du biofilm chez <i>P. aeruginosa</i>	7
Comportement de <i>P. aeruginosa</i> vis-à-vis des antibiotiques	9
I. Les plasmides de <i>P. aeruginosa</i>	9
Les mécanismes moléculaires d'antibiorésistance	10
Les β-lactamines	10
Les aminosides	11
Les quinolones	11
Le système d'efflux dans la résistance de <i>P. aeruginosa</i>	13
L'adaptation de <i>P. aeruginosa</i> au système de défense inflammatoire	14
La gestion de l'antibiorésistance	15
conclusion	15
Références	

Introduction

Pseudomonas aeruginosa est classée au premier rang des organismes responsables des infections nosocomiales. (Loureiro *et al.*, 2002 ; Rossolini et Mantengoli, 2005) infections qui est la complication la plus fréquente associée à l'hospitalisation, La multirésistance de ces souches aux antibiotiques est en constante augmentation (Blot *et al.*, 20007).

Bactérie à Gram-négatif *P. aeruginosa* est un pathogène humain opportuniste omniprésente dans l'environnement, capable de provoquer des infections multifactorielles liées a la production de plusieurs facteurs de virulence aigus et chronique potentiellement mortelles. (Bielecki, 2008 ; Klockgether et Tümmler, 2017) touche le plus des personnes a statut d'immunité compromise (Zaheer Ali *et al.*, 2015). *P. aeruginosa* se propge Dans les unités de soins intensifs car elle est apte à survivre dans les environnements humides. (Fazzeli *et al.*, 2012 ; Pachori *et al.*, 2019).

P. aeruginosa a 6,3 million de paires de base, le plus grand génome bactérien séquencé, dont un grand nombre de gènes sont impliqués dans la régulation, d'où l'adaptabilité de *P. aeruginosa* à tant environnements. (Stover *et al.*, 2000 ; Kipnis *et al.*, 2006) *P. aeruginosa* synthétise des enzymes de régulation, et de transport,. (Pang *et al.*, 2019).

P. aeruginosa présente une résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques, (pénicilline à, ceftazidime, aztréonam, carbapénèmes et ciprofloxacine) (Brown et Izundu, 2004 ; Wang *et al.*, 2005), *P. aeruginosa* développe une antibiorésistance acquise, conséquence de changements mutationnels ou acquisition de mécanismes de résistance par transfert horizontale de gènes (Meletis et Bagkeri, 2013) à cause de l'utilisation d'antimicrobiens à large spectre et/ou inappropriés et la durée du séjour prolongé à l'hôpital. Son taux de la résistance augmente (Sonmezer *et al.*, 2016). . C'est pourquoi un grands nombre d'approches visant à développer de nouveaux anti-infectieux sont actuellement poursuivies (Bassetti *et al.*, 2018),

des études précliniques et cliniques actuels des thérapies anti-*Pseudomonas* dans la chimiothérapie antimicrobienne, des vaccins, de la thérapie par phage, , des sensibilisateurs de la membrane externe et du renforcement de la défense de l'hôte sont réalisées. (Chatterjee *et al.*, 2016 ; Tümmler, 2019)

Identification

Les techniques de diagnostic actuelles basées sur la culture de *P. aeruginosa* prennent plus de trois jours pour obtenir des résultats. Des techniques électrochimiques, des méthodes moléculaires telles que la PCR, et le dosage immuno enzymatique sont des alternatives (Wu *et al.*, 2014 ; Dong *et al.*, 2015). Plusieurs avancées technologiques utilisant des méthodes moléculaires simples sont devenues disponibles et présentent une potentielle rentabilité (Wolk *et Dunne*, 2015).

Les biomarqueurs moléculaires de l'infection par *P. aeruginosa*, et l'état de la maladie sont utiles et soutenue par leur identification dans les échantillons du patient à l'aide de la spectrométrie de masse (SM) et l'immunochimie. (Smith *et al.*, 2017).

La microscopie électrochimique à balayage(SECM), est utilisée pour observer à haute résolution la pyocyanine à la surface des biofilms, (Khalifa *et al.*, 2019).

Données taxonomiques

P. aeruginosa est, retrouvé dans les sols, les végétaux et les eaux. Il peut coloniser l'appareil respiratoire, le tractus urinaire des plaies cutanées (Minchella *et al.*, 2010) la famille des Pseudomonadaceae regroupe plus de 140 espèces et inclut dix genres. *Pseudomonas* sensu stricto se divisent en deux groupes : le groupe de *P. aeruginosa*, dans lequel on trouve les espèces *P. syringae*, *P. chlororaphis*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. stutzeri* et *P. aeruginosa*, et le groupe de *P. pertucinogena* (Pecastaings, 2010).

Le milieu Drigalski convient pour l'isolement et la sélection en aérobiose de *P. aeruginosa*. Des milieux à base de cétrimide sont aussi sélectifs auxquels on peut incorporer des antibiotiques (acide nalidixique) pour sa recherche dans des produits contaminés ou les eaux (hydrologie) (Elaboud, 2013). *P. aeruginosa* peut être retrouvée sur le matériel hospitalier (endoscopes, nébulisateurs, équipements de dialyse, bains marie, solutions antiseptiques), dans Les siphons, les lavabos et sur les robinets (Cabrolier *et al.*, 2014). Porte des flagelles monotriche ou multitriche polaires aérobies stricts chimio-organotrophe à métabolisme oxydatif. Peut convertir l'arginine en ornithine, Produisent la pyoverdine synthétisée lorsque la bactérie se trouve dans un milieu carencé en fer. Se développe entre 4 °C à 45 °C, avec un optimum de croissance entre 30 °C et 37 °C. (Reboud, 2017)

La taille, la complexité et la variabilité du génome de *P. aeruginosa* reflètent une évolution adaptative de l'espèce lui permettant de survivre dans différents environnements, et explique en partie la fréquence des résistances aux antibiotiques (Petit jean, 2017).

La génomique comparative de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa a une polyvalence métabolique attribuée à sa diversité génomique. L'analyse génomique comparative de différentes souches de *P. aeruginosa*, révèle que son génome est une mosaïque de séquences conservées avec un matériel génétique accessoire intercalé (Jeukens *et al.*, 2014), la plupart de ces études ont porté sur des isolats de fibrose kystique (Subed *et al.*, 2018). Pour identifier le polymorphisme des nucléotides prédominant d'un type de séquence Les génomes sont comparés. (Bruggemann *et al.*, 2018)

L'analyse génomique comparative entre des souches environnementales et cliniques a révélé que la souche environnementale avait des gènes de virulence et des gènes de résistance aux antibiotiques réduits par rapport aux souches cliniques (Sood *et al.*, 2019).

Le séquençage des génomes des pathogènes émergents vise l'identification des aspects physiologiques clés qui peuvent conduire à l'exposition de nouvelles cibles thérapeutiques (Barbosa do Nascimento *et al.*, 2019).

Les autres espèces de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa fait partie de la classe des Proteobacteria gamma, et à la famille de *Pseudomonadaceae* contient 12 autres membres (Todar. K, 2020). Les *Pseudomonas spp* les plus courants isolés à partir de spécimens cliniques humains sont les organismes du groupe de *P. fluorescens*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, et *P. fluorescens*. (Bardy. M et Leber.A, 2018) autre fois classés comme *Pseudomonas*, d'autres agents pathogènes, comprennent *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. *B. pseudomallei* provoque une maladie distincte appelée mélioiïdose qui se limite principalement à l'Asie et au nord de l'Australie. (Bush. M et Vazquez-pertejo, 2020).

Des souches d'espèces de *Pseudomonas* les plus proches phylogénétiquement de *P. aeruginosa* comme *P. resinovorans*, *P. alcaligenes*, *P. oleovorans*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. mendocina*, *P. flavescens* peuvent être récupérées occasionnellement dans les expectorations de mucoviscidose. *P. putida* est une cause rare d'infection systémique telle que la septicémie, observée chez les immunodéprimés. En ophtalmologie il y a peu de rapport sur la Kératite à *P. putida*. (Spilker *et al.*, 2004 ; Chan Ho Cho et Sang-Bumm Lee, 2018)

Epidémiologie et Facteurs de risque des infections à *P. aeruginosa*

Aux USA 247 personnes meurent chaque jour d'infections liées aux soins, chaque année 70'000 infections nosocomiales en Suisse, Au niveau mondial, plus de 1.4 million de

personnes souffrent d'infections liées aux soins et, plus de 1.4 million de personnes souffrent d'infections acquises à l'hôpital (Menzinger et al., 200). Aux États-Unis *P. aeruginosa* est le deuxième parmi les pathogènes isolés chez les patients atteints de la pneumonie associée à la ventilation de 2009 à 2017. (Ruiz et al., 2017). 22% des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* présentaient un phénotype ultrarésistance aux médicaments XDR. (Palavutitotai et al., 2018 ; Hwang et Yoon, 2019)

En Belgique organisée en 2011, un intervalle de confiance (IC) de la prévalence des infections nosocomiales oscille entre 7,2% et 95% pour des patients hospitalisés dans les hôpitaux pour contracter une infection nosocomiale aiguë. (Simon et al., 2019) En 2017. Elle est de 2,9 % en Lituanie 3,6 % en Allemagne 3,8 % au Pays-Bas et de 10 % en Grèce, (Suetens et al., 2019).

De nombreuses études ont porté sur les facteurs de risque spécifique associés à l'isolement de *P. aeruginosa* MDR multi résistante. (Hirsch et Tam, 2010) l'utilisation préalable d'antibiotiques est un facteur de risque majeur pour la sélection *P. aeruginosa*. multi résistante Une analyse unvariée à montrer que parmi les antibiotiques administrés pour traiter les infections à *P. aeruginosa*, étaient significativement associés à l'apparition de mutations. (Falagas et Kopterides, 2006 ; Druge et al., 2019)

Les facteurs de risque comprennent la ventilation mécanique, le cathétérisme veineux central, le séjour en soins intensifs et les interventions chirurgicales (Ling Lim et al., 2018). Autre facteurs l'incubation trachéale, le transfert d'autres hôpitaux, une hospitalisation antérieure, une exposition antérieure à des médicaments antifongiques, l'isolement élevé des échantillons urinaire et diabète sucré (Merchant et al., 2018).

Relation adhérence-virulence chez *P. aeruginosa*

. Adhérence des souches *P. aeruginosa* aux cellules épithéliales de organes des différentes parties du corps aide à l'infection. (Zineba et al., 2015 ; Streeter et al., 2015). L'induction de la virulence dépend des propriétés mécaniques, des surfaces et nécessite la protéine PilY1 exposée en surface, la protéine PilY1a est un médiateur clé de la virulence activée par les surfaces (Siryaporn et al., 2014).

L'isoforme du lipopolysaccharide (LPS) en particulier le lipide A, responsable de l'activité endotoxique du LPS. La modification du lipide A peut altérer certaines propriétés de pathogénicité telle que la sensibilité aux polymyxines et aux peptides cationique, ainsi modifié ses propriétés inflammatoires et la gravité de l'infection. (Al-Wrafiy et al., 2016).

La pénétration du micro-organisme dans les cellules cibles vient après qui favorise l'acheminement des toxines bactériennes après quoi, la bactérie peut induire l'expression d'autres gènes de virulence. (Ben Hamed *et al.*, 2018).

Aspect moléculaire de la pathogénicité de *P. aeruginosa*

L'acquisition du fer chez les hôtes est favorisée la croissance bactérienne et l'infection (Takase *et al.*, 2000). *P. aeruginosa* produit des sidérophores (la pyocyanine et la pyoverdine), à affinité remarquable pour les ions fer (Lamont *et al.*, 2002).

Par la voie de sécrétion type II secrétées à travers sa membrane externe *P. aeruginosa* produit la phospholipase C hémolytique thermolabile (plch), et la phospholipase C non hémolytique (plcN), Cette dernière donne une agrégation plaquettaire et la supprime l'éclatement respiratoire des neutrophiles, d'où la teneur connue en plasmalogènes de ces cellules. (Barker, 2004) en plus des facteurs comme protéase alcaline, l'élastase, la pyoverdine, la pyocyanine, les exotoxines et les cytotoxines sont à l'origine de la virulence de *P. aeruginosa* (Mohanty *et al.*, 2020). Ceci explique la gamme des infections qu'elle provoque. (Kerr et Snelling, 2009)

Les exo protéines de *P. aeruginosa* détruisent les tissus de l'hôte (Oldak et Trafny, 2005 ; Bleves *et al.*, 2010). L'élastase B détruit les composants du complément impliquée et dégrade des molécules humaines immunologiquement compétentes, et. (Andrejko *et al.*, 2013)

La protéase VI (endopeptidase spécifique de la lysine), participe au processus des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* (Jungmin Oh *et al.*, 2017).. La pyocyanine est récupérée dans les crachats des patients atteints de mucoviscidose à *P. aeruginosa*. (Lau *et al.*, 2004). la pyoverdine extrait le métal des protéines séquestrant le fer chez les mammifères et contribue à la formation, de biofilm. (Kang, 2018)

P. aeruginosa, possédant une DL50 de 0,2mg/kg par injection intrapéritonéale chez la souris par l'exotoxine A (Yates *et al.*, 2006). elle bloque la synthèse des protéines par ribosylation ADP du facteur d'élongation, et provoquant ainsi la mort cellulaire, cette toxine possède aussi une voie de sécrétion intracellulaire. (Guyot *et al.*, 2009 ; Michalska et Wolf, 2015).

Composant essentiel de la membrane cellulaire externe *P. aeruginosa* Les lipopolysaccharides sont un facteur de virulence majeur (Bandara *et al.*, 2013). Ils protègent

la bactérie contre les systèmes des défenses de l'hôte, ils ont une activité endotoxique et forment le biofilm. (King *et al.*, 2009 ; Maldonado *et al.*, 2016 ; Huszczyński *et al.*, 2020)

Les flagelles ou les fimbriae ou les pili, permettent à *P. aeruginosa* de coloniser des milieux (Newman *et al.*, 2017 ; Lighthart *et al.*, 2020). Chez *P. aeruginosa*. Les pili de type IV constituent la principale adhésine Facilitant colonisation, virulence, et contraction des cellules hôtes et de surface. (Bertrand *et al.*, 2010 ; Marko *et al.*, 2018). Favorisent la fixation initiale à une variété de surface, pour la formation du biofilm, (Burrows, 2012)

Le rôle de quorum sensing dans la pathogénicité

Le quorum sensing est une communication entre cellules bactériennes, qui implique production détection et réponse à des molécules de signalisation extracellulaires ou autoinducteurs. Donc La détection du quorum sensing(QS) est un régulateur des facteurs de virulence et de formation de biofilm chez les bactéries *Gram-négatif* telles comme *P. aeruginosa* (Rutherford et Bassler, 2012 ; Alasil *et al.*, 2015).

En ce qui concerne les lactones sont des autoinductrices couramment utilisées par les *Gram-négatif*, acylhomosérines (AHL), produits par *P. aeruginosa* sont l'oxohexanoyl-homosérine lactone et la butanoyl- homosérine lactone. (Rocha *et al.*,2019) LasI et RhII, les synthétases AHL synthétisent des facteurs de transcription cytoplasmique LasR et RhIR, à des concentrations élevées les AHL se lient a leurs facteurs de transcription cytoplasmique respectifs, les stabilisant ainsi. Cela permet de plier, de lier l'ADN et d'activer les gènes cibles, cela conduit à l'expression de facteurs de virulence. *P. aeruginosa* dispose d'un autre système de (QS) appelé PQS, qui est imbriqué entre les deux premiers systèmes. (Ghosh et Mallik, 2019 ; Kim *et al.*, 2019)

La détection du quorum(QS) comme processus de communication entre les cellules bactériennes, implique la production, la détection, et la réponse à des molécules de signalisation extracellulaire appelé autoinducteurs. la bioluminescence, la sporulation, la compétence, la production des antibiotiques, la formation du biofilm et la sécrétion des facteurs de virulence sont contrôlés par le QS (Rutherford et Bassler, 2012)

P. aeruginosa possède son propre système de QS (PQS) en plus de deux systèmes de QS communs, LasI-LasR et RhII-RhIR. LasI-LasR basé sur les molécules de signal de la Nacyl homosérine lactone(AHL) et RhII-RhIR basé sur les 4-quinolones (4Q) (Yan et Wu,2019).

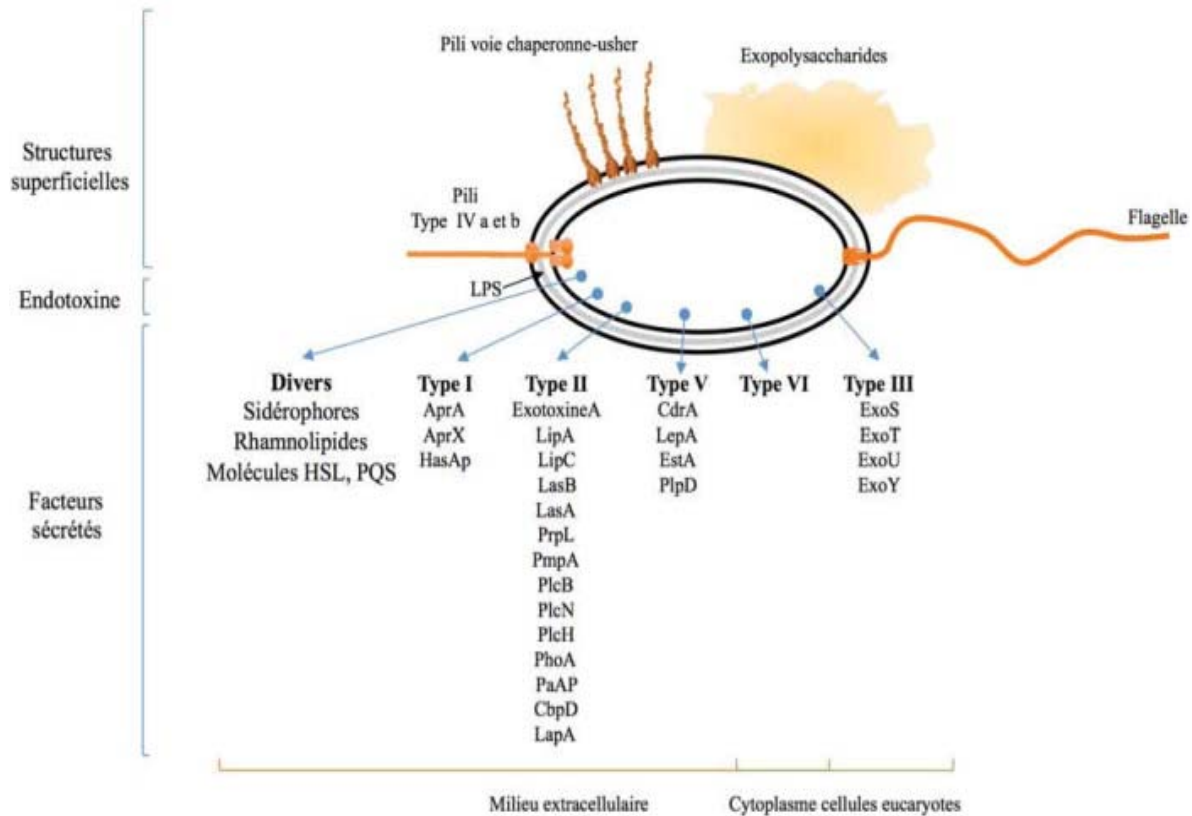


Fig.2 Facteurs de virulence chez *Pseudomonas aeruginosa*. (De bentzmann et Plésiat., 2011).

Type I : Système de sécrétion de type I. ; Type II : Système de sécrétion de type II.;Type III : Système de sécrétion de type III. ; Type V : Système de sécrétion de type V.;Type VI: systèmes de sécrétion de type VI.;Apr : protéase alcaline) alkaline protease) ;PmpA : Métalloprotéase putative (putative metalloprotein);HasAp : système, Has, permet la sécrétion de l'hémophore;LipA, LipC : Lipase;LasB, LasA : Elastase;PrpL : Protéase IV;PlcB : Phospholipase C spécifique des phosphatidyl-ethanolamine;PlcN : Phospholipase C non hémolytique;PlcH : Phospholipase C hémolytique;PhoA : Phosphatase alcaline ; PaAP : Aminopeptidase;CbpD : Protéine liant la chitine;LapA : phosphatase alcaline;LepA : protéase;EstA : estérase autotransporteur;CdrA : adhésine;ExoS, ExoT, ExoY et ExoU : exoenzymes;PlpD : protéine de type patatine

Le système QS est exprimé sous le contrôle de nombreux gènes y compris des gènes de pathogénèse de *P. aeruginosa* par, Le gène Las régule la synthèse des facteurs de virulence comme l'élastase A et B, la protéase alcaline et la toxine, alors que le gène Rhl contrôle la production des rhamnolipides, l'élastase, la pyocyanine, la cyanure, le contrôle peut être effectué en combinaison avec Le gène Las (Moghaddam *et al.*, 2014), la relation entre le QS et la tolérance aux antibiotiques est à multiples facettes, le QS déclenche la formation du biofilm (Rémy *et al.*, 2018).

La concentration d'IA augmente Une fois que la densité cellulaire augmente, les AHLs accumulées interagissent avec le récepteur LuxR, pour conduisant à la stabiliser la combinaison LuxR-AHL ce complexe se lie au promoteur, pour exprimer les gènes responsables sur la production de facteurs de virulence (Zhong *et al.*, 2020).

La formation du biofilm chez *P. aeruginosa*

Des communautés de bactéries qui se retiennent dans une matrice de biopolymères autoproduits (par exemple ADN, protéines et polysaccharides), forment des biofilms avec une physiologie appropriée. La formation d'un biofilm commence par la fixation, la formation de microcolonies, la maturation, l'expansion et la dissémination (Vital-Lopez *et al.*, 2015).

C'est une stratégie bactérienne de survie dans des conditions défavorables, les bactéries d'un biofilm présentant divers phénotypes physiologiques bénéficient d'une adaptation génétique, d'un changement aléatoire des gènes. (Chang, 2018) *P. aeruginosa* synthétise trois exopolysaccharides différents de la matrice extracellulaire du biofilm, le Polysaccharide est un polymère riche en mannose qui est essentiel dans les étapes initiales du biofilm, aide à la fixation à la surface et les interactions entre les cellules (Cho *et al.*, 2018).

La formation et la dispersions des biofilms sont contrôlés par La détection du quorum(QS), la signalisation du monophosphate de diguanosine cyclique et la régulation du petite ARN. (Maurice *et al.*, 2018). Le biofilm microbien échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et résiste aux antibiotiques. (Chakraborty *et al.*, 2019 ; Carette *et al.*, 2020)

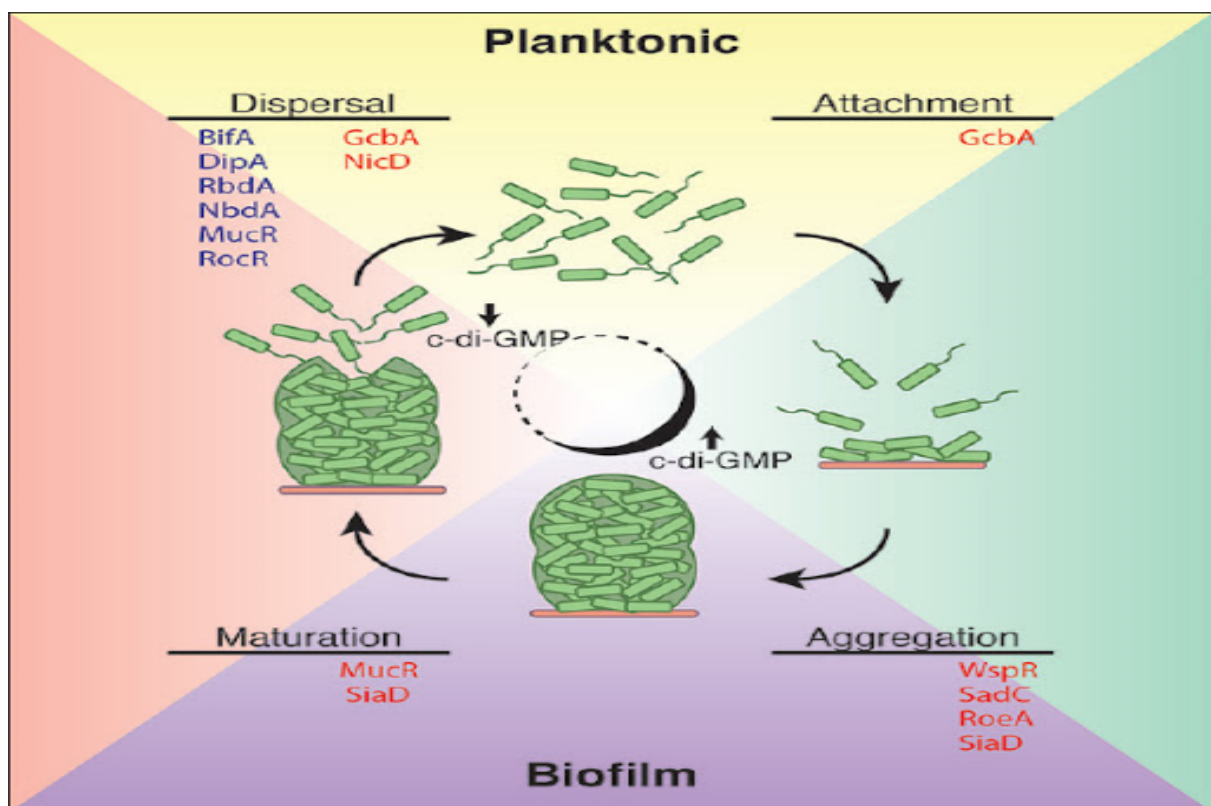


Figure 2. la formation du biofilm par *P. aeruginosa*. Microarchitecture of *P. aeruginosa* Biofilms. (Bedi *et al.*, 2018)

Comportement de *P. aeruginosa* vis-à-vis des antibiotiques

Grâce aux pompes d'efflux, à l'expression de β -lactamases, à la réduction des pores et au passage à un mode de vie avec biofilm En cas d'infection chronique, *P. aeruginosa* résiste aux antibiotiques et évite la système immunitaire (Smith *et al.*, 2017). Les mécanismes de mémorisation et de dépendance à l'histoire des systèmes bactériens sont en train d'être découverts, pour mieux comprendre l'adaptation, la dynamique et la survie des bactéries dans des environnements variables (Yen, Papin, 2017).

Divers mécanismes de survie de *P. aeruginosa* sous un traitement antibiotique, la tolérance des biofilms aux antibiotiques implique des déterminants physiques, physiologique et génétique. (Ciofu et Tolker-Nielsen 2019).

La structure moléculaire de l'antibiotique auquel la sensibilité des bactéries a évolué, la force du compromis d'évolution initial (la manière dont les bactéries sont devenue sensibles), l'ordre dans lequel les antibiotiques ont été administrés et si les mutations génétiques favorisant la résistance affectant la capacité des bactéries à se répliquer et de survivre dans des conditions normales (Barbosa *et al.*, 2019).

Les plasmides de *P. aeruginosa*

La virulence, le métabolisme et/ou d'autres fonctions codées par les plasmides favorisent la compétitivité de *P. aeruginosa* (Dexi Bi *et al.*, 2016). Les petits plasmides sont autorépliatifs et le plus grand codent pour plus de fonctions telle que la résistance aux antibiotiques (Ogbeide Orhue *et al.*, 2017).

Les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux bêta-lactamines sont porteuses d'une plus grande fréquence de plasmides que les souches résistantes à d'autre classe d'antibiotique (Subedi *et al.*, 2017).

pAMBL1 et PAMBL2 Deux plasmides de *P. aeruginosa* qui actent sur l'expression des gènes métaboliques dans les chromosomes de leur hôte, alors que les plasmides pKLLK106 et pMLC102 qui coexistent en plasmides libres sont de rares cas de plasmides intégratifs chez *P. aeruginosa* (Dexi Bi *et al.*, 2016 ; San Millan *et al.*, 2018). les plasmides de *Pseudomonas* portent des modules génétiques ayant une valeur adaptative. (Romaniuk *et al.*, 2019).

Tab.2 Liste des plasmides CEG pertinents de *P. aeruginosa* déposée au National Center for Biotechnology Information (NCBI). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. (Botelho *et al.*, 2019)

Plasmides	size(s) (kb)	Pays	Origine	Année
pAMBL1 and pAMBL2	26 et 24	Spain	Clinical	2006–07
pNOR2000	22	France	Clinical	1996
pDCPR1	18	Argentina	Clinical	2005
pJB12	30	Portugal	Clinical	2006
pJB37	465	Portugal	Clinical	2008
pS04 90	159	Netherlands	Clinical	-
p07-406	24	USA	Clinical	2001
pP378-IMP	51	China	Clinical	2009–2013
pOZ176	501	China	Clinical	2000
pBM413	423	China	Clinical	2012
pHN39-SIM	282	China	Clinical	2012
pCOL-1 and pPA-2	32 et 8	Colombia	Clinical	-
p10265-KPC	39	China	Clinical	2010
pOXA-198	49	Belgium	Clinical	2010 et 2013

Les mécanismes moléculaires d'antibiorésistance

Les β -lactamines

Les β -lactames sont utilisées dans le traitement de *P. aeruginosa*, la résistance à ces antibiotiques est médiée par les β -lactamases qui détruisent la liaison amide du cycle β -lactames et rendent les antibiotiques inefficaces. (Breijyeh *et al.*, 2020) quatre classes de β -lactamases sont reconnues, la classe A, C et D agissant par un mécanisme à base de sérine, tandis que la classe B ou métallo β -lactamases (MBL) ont besoin de Zinc pour leur action. Un nombre de β -lactamases des quatre classes sont présentes dans *P. aeruginosa*. (Strateva et Yordanov, 2009)

Les β -lactamases qui confèrent une résistance plus large apparaissent chez *P. aeruginosa*, la β -lactamase PER-1 et les type OXA à spectre étendu, le PER-1 est une β -

lactamase de classe A confère une résistance élevée à la ceftazidime. Les ESBL TEM et SHV, les ESBL OXA ont des substitutions mineures qui étendent leurs spectres hydrolytiques. Toutes donnent une résistance aux oxymino-aminothiazolyl céphalosporines, aux monobactames et aux pénicillines. (Livermore, 2002)

, L'enzyme AmpC est la plus pertinente sur le plan clinique, les souches sauvages de *P. aeruginosa* ne produisent que de faibles niveaux basaux d'AmpC et sont sensible aux pénicillines antipseudomonales, aux combinaisons pénicilline-inhibiteur, aux céphalosporines et aux carbapénèmes. Lorsque la production d'AmpC augmente *P. aeruginosa* développe une résistance à tous les lactames, à l'exception des carbapénèmes. (Lister et al., 2009 ; Munita et Arias, 2016).

Les aminosides

Les aminosides sont bactéricides est présentant une synergie avec d'autre antimicrobien notamment les-lactames, avec lesquels ils sont souvent administrés pour traitement des infections à *P. aeruginosa*,

Les aminoglycosides et néphrotoxique). (Hocquet et al., 2003 ; Poole, 2005) inhibent la synthèse des protéines de liaisons à l'ARNr 16s et perturbent l'intégrité de la membrane cellulaire bactérienne. Leur modification par les aminoglycosides-acytélttransférase(AAC), les aminoglycosides-adényltransférases(AAD) et les aminoglycosides-phosphotransférases(APH) est le mécanisme le plus utilisé par *P. aeruginosa* (Teixeira et al., 2016 ; Asghar, 2018) ces enzymes inactivent les aminoglycosides par fixation sur le groupe acétyle, phosphate ou adényle aux substituants amino et hydroxyle de la molécule d'antibiotique. Ce qui réduit l'affinité des aminoglycosides pour la cible de la sous-unité ribosomique 30S ce qui bloque leur activité. (Bassetti et al., 2018)

Les quinolones

Des mutations dans les enzymes ciblent, l'ADN gyrase (gyrA) et topoisoméraseIV (parC), et une réduction de l'accumulation intracellulaire du médicament soit par une diminution de l'absorption et/ou par augmentation de l'efflux ont été signalées comme principaux mécanismes de résistances. (Jalal et al., 2000)

Parmi les fluoroquinolones actuellement disponible, la ciprofloxacine a la plus grande affinité pour GyrA, et son pouvoir d'inhibiteur est réduit environ 16 fois dans les mutants GyrA. (Mesaros *et al.*, 2007).

La surutilisation des quinolones en médecine à favorisé la résistance bactérienne. la résistance de *P. aeruginosa* aux FQ est due à des mutations ponctuelles dans les gènes de l'ADN gyrase (gyrA et gyrB) et de la topoisoméraseIV (parC et parE), la présence de déterminants de la résistance aux FQ à médiation plasmidique transférable (PMQR), et des mutations dans les gènes régulant l'expression des pompes d'écoulement et une diminution de l'expression des porines de la membrane externe. (Yang *et al.*, 2015).

Dans une étude rétrospective menée par Krir *et al.*, (2019) sur sept ans pour voir l'évolution de la résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques (Tableau 1). La résistance à l'imipénème (IPM) et à la ciprofloxacine (CIP) étaient de 63,3% et 42,9% respectivement. et ont observé que la ceftazidime (CAZ) est passée de 9,2% en 2012 à 53,5% en 2018. Quatre souches étaient résistantes à la colistine (CST). Ce qui remarquable

Table1. Bacteriological profile and antimicrobial susceptibility of isolated bacteria in burn intensive care unit over seven years., Krir, *et al.*, (2019)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	total
pipéracilline PIP	20,8%	49,6%	54,5%	65,8%	84,4%	72,1%	71,3%	59,8%
tazobactam TZP	20,6%	42,4%	52,3%	68,8%	82,2%	71%	67,7%	57,8%
ceftazidime CAZ	9,2%	25,3%	17,4%	28,7%	61,3%	54,5%	53,5%	35,7%
azithromycin AZT	19%	46,8%	56,8%	62,8%	95,5%	100%	100%	68,7%
imipénème IPM	46,5%	46,5%	57,7%	72,9%	84%	66,5%	68,7%	63,2%
amikacin AMK	52%	52,1%	69,9%	76,2%	80%	75,7%	76,6%	68,9%
gentamicine GEN	62%	71,7%	74,5%	78,3%	79,5%	74,8%	78,6%	74,2%
ciprofloxacine CIP	42,4%	46,9%	45%	13,9%	32,9%	55,2%	64,5%	42,9%
Fosfomycin FOF	45,4%	50%	40,6%	48,6%	35,3%	32,3%	22,9%	39,3%
colistine CST	0%	0%	0%	1,63%	0%	0,45%	3,85%	0,8%

Le système d'efflux dans la résistance de *P. aeruginosa*

Chez les bactéries *Gram-négatif* la multirésistance aux antibiotiques (MDR) est attribuée à des mécanismes des pompes d'efflux distinctes, qui reconnaissent les agents toxiques tel que les antibiotiques et l'expuls (pompe) t du périplasma/cytoplasme vers l'extérieur, réduisant son accumulation intracellulaire. La surproduction de ces pompes s'accompagne d'une augmentation de la résistance à deux ou plusieurs antibiotiques **Table2.** (Alibert *et al.*, 2017).

Table 1. Système d'efflux de *P. aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa*: Multi-Drug-Resistance Development and Treatment Options. (Meletis et Bagkeri, 2013)

systemes d'efflux	La famille des pompes d'efflux	Antibiotique
MexAB-OprM	Resistance Nodulation Division (RND)	Fluoroquinolones, Aminoglycosides, β-Lactams, Tetracycline Tigecycline Chloramphenicol
MexCD-Opr	Resistance Nodulation Division (RND)	Fluoroquinolones,β-Lactam,TetracyclineTigecycline Chloramphenicol Erythromycin Roxythromycin
MexEF-OprN	Resistance Nodulation Division (RND)	Fluoroquinolones,., B-Lactams, Tetracycline Tigecycline Chloramphenicol
MexXY-OprM	Resistance Nodulation Division (RND)	Fluoroquinolones, Aminoglycosides, β-Lactams Tetracycline Tigecycline Chloramphenicol
AmrAB-OprA	Resistance Nodulation Division (RND)	Aminoglycosides
PmpM	Multidrogues et toxiques Extrusion de composés (MATE)	Fluoroquinolones
Mef(A)	Superfamille des principaux facilitateurs (MFS)	Macrolides
ErmEpaf	Petite multirésistance aux drogues (SMR)	Aminoglycosides

Les pompes d'efflux de résistance-nodulation-division ont un rôle majeur dans la MDR car ils sont capables de transporter une grande variété de substrat hors de la cellule bactérienne (Whittle *et al.*, 2020).

P. aeruginosa possède 10-12 transporteurs de la famille RND qui régulent indépendamment et partagent des substrats antibiotiques. MexAB-OprM, MexEF-OprN sont des pompes à reflux de la résistance. (Horna *et al.*, 2018)

Le système MexAB-OprM est responsable de la résistance aux quinolones, aux macrolides, à la novobiocine, au chloramphénicol, aux tétracyclines, à la lincomycine et aux antibiotiques β -lactam. (Pesingi *et al.*, 2019).

Le système MexEF-OprN augmente leur résistance au chloramphénicol, à la triméthoprimine et à l'imipénème. Le système MexXY-OprM offre une résistance à l'acriflavine, au bromure d'éthidium, aux fluoroquinolones, et à la l'érythromycine. (Puzari et Chetia, 2016).

Le tableau 1 présente les systèmes des ^pompes a efflux, pompes qui rejettent les toxines y compris les antibiotiques, une dizaines de pompes a efflux et dont les mecanismes sont élucidés

Ces pompes agissent de facon a surmonter l'effet destructeur des antibiotiques

L'adaptation de *P. aeruginosa* au système de défense inflammatoire

Les stratégies des microbes pour échapper au système immunitaire impliquent également l'atténuation de l'inflammation. La réponse des macrophages et des neutrophiles est dirigée par *P. aeruginosa*, et ses composantes et son biofilm ce qui explique la façon unique de *P. aeruginosa* module, s'échappe et interagit avec le système immunitaire. (Goncalves-de-Albuquerque *et al.*, 2016).

La modification de la détection de l'hôte peut faire passer la réponse immunitaire d'une réaction appropriée à la présence de l'agent pathogène dans un cercle vicieux, dans lequel une signalisation inapte entraîne une inflammation excessive qui exacerbe l'effet de la présence de *P. aeruginosa* dans l'organisme. (Cigana *et al.*, 2011).

P. aeruginosa peut former un piège extracellulaire(TNE) par la stimulation des neutrophiles avec l'activation et dépôt de la MAC C5b-9 sur TNE, ce qui contribuer à endommager et à tuer les cellules hôtes locales. Par le bais du T3SS, *P. aeruginosa* active un capteur cytosolique intracellulaire de l'immunité innée, la protéine 4 contenant le domaine CARD de la famille NLR (NLR C4), le T3SS stimule la sécrétion d'IL-18 grâce à l'activation de l'inflammasome NLR C4 et réduit la réponse antimicrobienne bénéfique de l'hôte à IL-17. (Faure *et al.*, 2014 ; Lin.K et Kazmierczak.I, 2017).

P. aeruginosa produit de petites molécules qui sont directement inhibitrices ou toxiques pour les cellules immunitaires, la pyocyanine peut déclencher l'apoptose des neutrophiles, et les rhamnolipides provoquent la nécrose aussi des neutrophiles. *P. aeruginosa* est un organisme très adaptable, si l'environnement hostile créé par une réaction inflammatoire chronique favorise l'adaptation et la diversification (Lavoie *et al.*, 2011 ; Pestrak *et al.*, 2018).

La gestion de l'antibiorésistance

Même lorsque les antimicrobiens sont utilisés avec parcimonie. L'industrie pharmaceutique s'est opposée à la propagation de la résistance aux antibiotiques en utilisant des approches génomiques de haute technologie, la chimie recombinante et le criblage à haut débit (HTS). (O'Neill, 2014 ; Scarafilo, 2016).

La mise en place d'un système de surveillance de la transmission d'agents infectieux et de l'antibiorésistance s'avère plus que nécessaire, les pays doivent être prêts à mettre en place des groupes de travail pré-spécialisés pour prévenir l'introduction, en particulier la population mobile. (Laws *et al.*, 2019 ; Chaudhary, 2016)

La virothérapie est utilisée pour traiter les infections à pathogènes antibiorésistants (Zaman *et al.*, 2017). La thérapie adjuvante (inhibiteur d'enzymes modifiantes, les perméabilisants membranaires et les inhibiteurs de la pompe à efflux) est capable de prolonger la durée de vie des antibiotiques existants par une action synergique ou d'inhiber la résistance aux antibactériens. (Laws *et al.*, 2019 ; Ruddaraju *et al.*, 2020)

Conclusion

Pseudomonas aeruginosa représente encore le germe le plus fréquemment isolé dans les infections nosocomiales, l'émergence rapide de l'antibiorésistance de cette bactérie constitue actuellement l'enjeu majeur de santé publique, les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides impliquent une utilisation plus rationnelle de ces antibiotiques

L'utilisation abusive des antibiotiques dans les traitements des infections a favorisé l'apparition de la résistance aux antibiotiques. Le défi auquel le monde est confronté maintenant c'est comment contrôler ce problème clinique et éradiquer l'infection par *P. aeruginosa* avec de nouvelles stratégies de thérapie avec des antimicrobiens potentiels capables de guérir les patients atteints de cette maladie.

La découverte des mécanismes des pompes à efflux et les autres mécanismes de la perméabilité réduite et les différentes enzymes destructrices des antibiotiques, constituent un pas dans le sens de gagner cette bataille moléculaire, par la création de nouvelles molécule bioactives, qui peuvent déjouer les stratégies bactériennes pour s'adapter à tout antibiotique, ou de changer la façon de voir et d'entreprendre ce problème, de trouver des solutions innovantes basées sur des biotechnologies ou des nanobiotechnologies qui visent à déstabiliser le fonctionnements des molécules bactériennes engagées dans la résistance

Références

1. **Alasil, S. M., Rahmat, O., Salmah, I and Yusof, M.Y. (2015).** Inhibition of Quorum Sensing-Controlled Virulence Factors and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa* by Culture Extract from Novel Bacterial Species of *Paenibacillus* Using a Rat Model of Chronic Lung Infection. *International Journal of Bacteriology*, 2015, 16p.
2. **Alibert, S., Joannah, N. D., Hernandez, G., Stutzmann, A., Fouad, M., Boyer, G., and Pagès, J. M. (2017).** Multidrug efflux pumps and their role in antibiotic and antiseptic resistance: a pharmacodynamic perspective. *HAL archives ouvertes*, 13(3), 301-309.
3. **Al-Wrafiy, F., Brzozowska, E., Górska, S., and Gamian, A. (2016).** Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* – the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Hig Med Dosw*, 70, 78-91.
4. **Andrejko, M., Zdybicka-Barabas, A., Janczarek, M., and Cytryńska, M. (2013).** Three *Pseudomonas aeruginosa* strains with different protease profile. *Biochimica polonica*, 60, 83-90.
5. **Asghar, H. A., and Ahmed, O. B. (2018).** Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a tertiary care hospital in Makah, KSA. *Clinical practice*, 15(2), 541-547.
6. **Bassett, M., Vena, A., Croxatto, A., Righ, E., and Guery, M. (2018).** How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*, 7, 1740-44398.
7. **Barbosa do Nascimento, P. A., Filho, F. M., Sousa, H., Senger, H., Albano M. R., dos Santos, T. M., Carvalho-Assef, A. P. D., and Barbosa da Silva A. F. (2019).** Comparative genome analysis of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 277 clone that harbours two copies of the blaSPM-1 gene and multiple single nucleotide polymorphisms in other resistance-associated genes. *BioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/693440>.*
8. **Barker, A. P., Vasil, A. I., Filloux, F., Ball, G., Wilderman, P. G., and Vasil, L. M. (2004).** A novel extracellular phospholipase C of *Pseudomonas aeruginosa* is required for phospholipid chemotaxis. *Molecular Microbiology*, 53 (4), 1089-1098.
9. **Bandara, H. M. H. N., Cheung, K. B. P., Watt, R. M., Jin, L. J., and Samaranayake, L. P. (2013).** *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide inhibits *Candida albicans* hyphae formation and alters gene expression during biofilm development. *Molecular oral microbiology*, 28(2013), 58-69.

10. **Barbosa, C., Romhild, R., Rosenstiel, F., and Schulenburg, H. (2019).** Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology and Infectious Disease*, 8.
11. **Bedi, B., Maurice, N. M., and Sadikot, R. T. (2018).** Microarchitecture of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: A Biological Perspective. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 2, 227-234.
12. **Bertrand, J. J., West, J. T., and Engel, J. N. (2010).** Genetic Analysis of the Regulation of Type IV Pilus Function by the Chp Chemosensory System of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of bacteriology*, 192, 994-1010.
13. **Ben Hamed, S., Ranzani-Paiva, T. J. M., Tachibana, L., de Carla Dia, D., Ishikawa, M. I., and Esteban, M. A. (2018).** Fish pathogen bacteria: Adhesion, parameters influencing virulence and interaction with host cells. *Fish and Shellfish Immunology*, 80(2018), 550-562.
14. **Botelho, J., Grosso, P., and Peix, L. (2019).** Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resistance Updates*, 44(2019), 26-47
15. **Bruggemann, H., Migliorini, B. L., de Sales O. R., Koga, M. C. P., de Souza, V. A., Jensen, A., Poehlein, A., Brzuszkiewicz, I., Doi, A. M., Pasternak, J., Martino, V. D. M., and Severino, P. (2018).** Comparative Genomics of Nonoutbreak *Pseudomonas aeruginosa* Strains Underlines Genome Plasticity and Geographic Relatedness of the Global Clone ST235, *Genome Biol*, 10(7), 1852-1857.
16. **Breijyeh, Z., Jubeh, B., Karaman, R. (2020).** Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, 25(6), 23p
17. **Brown, D., and Izundu, A. (2004).** Antibiotic resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Jamaica. *Public Health*, 125-130.
18. **Burrows, L. (2012).** *Pseudomonas aeruginosa* Twitching Motility: Type IV Pili in Action. *Review in Advance*, 66, 493–520.
19. **Bush, M., and Vazquez-pertejo. (2020).** *Pseudomonas* and Related Infections. *MSD Manual Professional version*.
20. **Bielecki, P., Glik, J., Kaweck, M., and dos Santos, V. P. A. (2008).** Towards understanding *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections by profiling gene expression. *Biotechnol Lett*, 30, 777–790.

21. **Blot, S., Depuydt, P., Vandewoude, K., and De Bacquer, D. (2007).** Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Lippincott Williams & Wilkins*.391-396.
22. **Bleves, S., Viarre, V., Salacha, R., Michel, G. P.F., and Filloux, F. (2010).** Protein secretion systems in *Pseudomonas aeruginosa*: A wealth of pathogenic weapons. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2010), 534–543.
23. **Cabrolie, N., Lafolie, J., et Bertrand, X. (2014).** Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*, *J Anti-infectieux*, 16, 8-12.
24. **Carette, J., Nachtergaeel, A., Duez, P., El Jaziri, M., and Rasamiravaka, T. (2020).** Natural Compounds Inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation by Targeting Quorum Sensing Circuitry. *IntechOpen*, 23p.
25. **Cigana, C. (2011).** Dampening Host Sensing and Avoiding Recognition in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 10p
26. **Ciofu, O., and Tolker-Nielsen, T. (2019).** Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents—How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotic. *Frontier in Microbiology*, 10, 22p.
27. **Chakraborty, P., Dastidar, G. D., Paul, P., Dutta, S., Basu, D., Sharma, R. S., Basu, S., Sarke, K. R., Sen, A., Sarkar, A., and Tribedi, P. (2019).** Inhibition of biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* by caffeine: a potential approach for sustainable management of biofilm. *Archives of Microbiology*, 13p.
28. **Chang, C. (2018).** Surface Sensing for Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa*, *Frontier in Microbiology*, 8, 8p
29. **Chatterjee, M., Anju, C. P., Biswas, L., Kumar, A., Mohan, G. C., a Biswas, R. (2016).** Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*, 306(2016), 48-58.
30. regulation, structure and role in antibiotic resistance. *Future Microbiol*, 15(2), 143-157.
31. **Cho, H. H., Kwon, C. K., Kim, S., Park, Y., Koo, H. S. (2018).** Association between Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance in Carbapenem-Resistant. *Pseudomonas Aeruginosa. Annals of Clinical & Laboratory Science*, 48, 363-368.
32. **Cho, H. C., and Lee, SB. (2018).** Comparison of clinical characteristics and antibiotic susceptibility between *Pseudomonas aeruginosa* and *P. putida* keratitis at a tertiary referral center: a retrospective study. *BMC Ophthalmology*, 18, 7p.
33. **Ding, C., Yang, Z., Wang, J., Liu, X., Cao, Y., Pan, Y., Han, L., Zhan, S. (2016).** Prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial-resistant *Pseudomonas*

- aeruginosa in patients with pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 49(2016), 119-128.
34. **Dong, D., Zou, D., Liu, H., Yang, Z., Huang, S., Liu, H., Liu, N., He, X., and Liu, W. (2015).** Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* targeting the *toxA* gene in intensive care unit patients from Beijing, China. *Frontier in Microbiology*, 6, 7p.
 35. **Druge, S., Ruiz, S., Vardon-Bouines, F., Grare, M., Labaste, F., Seguin, T., Fourcade, O., Minville, V., Conil, J. M., and Georges, B. (2019).** Risk factors and the resistance mechanisms involved in *Pseudomonas aeruginosa* mutation in critically ill patients. *Journal of Intensive*, 7:36.
 36. **Falagas, M. E., and Kopterides, P. (2006).** Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 64, 7-15.
 37. **Faure, E., Kwong, K., and Nguyen, D. (2018).** *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Lung Infections: How to Adapt Within the Host? *Frontier in Immunology*, 9, 10p.
 38. **Fazzeli, H., Akbari, R., Moghim, S., Narimani, T., Arabestani, R. M., and Ghoddous, R. A. (2012).** *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients, hospital means, and personnel's specimens. *Research in Medical Sciences*, 332-336.
 39. **Ghosh, R., Das, A., Mallik, S. (2019).** Inhibition of Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(5), 797-806.
 40. **Goncalves-de-Albuquerque, C. F., Silva, A. R., Burth, P., Rocco, P. R. M., Castro-Faria, V. M., and Castro-Faria-Neto, H. C. (2016).** Possible mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*-associated lung disease. *International Journal of Medical Microbiology*, 306(2016), 20-28.
 41. **Hirsch, B., and Tam, V. H. (2010).** Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 10(4), 441-451.
 42. **Horna, G., López, M., Guerra, H., Saénz, Y., and Ruiz, J. (2018).** Interplay between MexAB-OprM and MexEF-OprN in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature*, 11p.
 43. **Hocquet, D., Vogne, C., El Garch, F., Vejux, A., Gotoh, N., Lee, A., Lomovskaya, O., and Plésiat, P. (2003).** Mécanisme de la résistance adaptative de *Pseudomonas aeruginosa* aux aminosides. *Pathologie Biologie*, 47, 1371-1375.
 44. **Hwang, W., and Yoon, S. (2019).** Virulence Characteristics and an Action Mode of Antibiotic Resistance in Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature*, 9, 15p.

45. **Jalal, S., Ciofu, O., Høiby, N., Gotoh, N., and Wretling, B. (2000).** Molecular Mechanisms of Fluoroquinolone Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrobial agents chemotherapy*, 44, 710–712.
46. **Jeukens, J., Boyle, B., Kukavica-Ibrulj, I., Ouellet, M. M., Aaron, D. S., Charrette, J.S., Fothergil, L. J., Tucker, P. N., Winstanley, C., and Levesque, C. R. (2014).** Comparative Genomics of Isolates of a *Pseudomonas aeruginosa* Epidemic Strain Associated with Chronic Lung Infections of Cystic Fibrosis Patients. *PLOS ONE*, 9, 15p.
47. **Kang, D., Kirienko, R. D., Webste, P., Fisher, A. L., and Kirienko, N. V. (2018).** Pyoverdine, a siderophore from *Pseudomonas aeruginosa*, translocates into *C. elegans*, removes iron, and activates a distinct host response. *Virulence*, 9(1), 804–817.
48. **Kerr, K.G., and Snelling A. M. (2009).** *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *Journal of Hospital Infection*, 73, 338-344.
49. **Kipnis, E., Sawa, T., and Wiener-Kronish, J. (2006).** Thérapeutiques ciblant les mécanismes pathogéniques de *Pseudomonas aeruginosa*. *Médecine et maladies infectieuses*, 36(2006), 78–91.
50. **King, J. D., Kocincova, D., Westman, E. L. and Lam, J. S. (2009).** Lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa*, *Innate Immunity*, 15(5), 261–312.
51. **Khalifa, M. M., Elkhawaga, A. A., Hassan, M. A., Zahran, A. M., Fathalla, A. M., El-Sai, W. A., and a El-Badawy, O. (2019).** Highly specific Electrochemical Sensing of *Pseudomonas aeruginosa* in patients suffering from corneal ulcers: A comparative study. *Nature*, 9, 12p.
52. **Kim, B., Park, JS., Choi, YH., Kwak, JH., and Kim, GW. (2019).** Differential effects of alkyl gallates on quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature*, 9, 12p.
53. **Kung, V. L., Ozer, O. A., and Hauser, A. L. (2010).** The Accessory Genome of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 74, 621–641.
54. **Klockgether, J., and Tümmler, B. (2017).** Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research*, 6, 10p.
55. **Krir, A., Dhraief, S., Messadi, A. A., Thabet, L. (2019).** Profil Bactériologique et Résistance AUX antibiotiques des bacteries isolées dans un service de réanimation des Brûlés Durant Sept Ans. *Annals of Burns and Fire Disaster*, 197-2020.32.(reference du tableau1.

56. Lamont, I. L., Beare, P. A., Ochsner, U., Vasil, A. I., Vasil, M. (2002). Siderophore-mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, 99, 7072-7077
57. Lavoie, G. E., Wangdi, D., and Kazmierczak, B. D. (2011). Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Microbes Infect*, 13, 1133-1145.
58. Lau, G. W., Hassett D.J., Ran, H., and Kong, F. (2004). The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *TRENDS in Molecular Medicine*, 10, 1471-4914.
59. Laws, M., Shaaban, A., and Rahman, K. M. (2019). Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*, 43, 490-516.
60. Ligthart, K., Belzer, C., de Vos, W. M., and Tytgat, H. L. P. (2020). Bridging Bacteria and the Gut: Functional Aspects of Type IV Pili. *Trends in Microbiology*, 28, 340-348.
61. Lin, C. K., and Kazmierczak, B. I. (2017). Inflammation: A Double-Edged Sword in the Response to *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Journal of Innate Immunity*, 9, 250–261.
62. Ling Lim, C. L., Chua, A. Q., Min Teo, J. Q., Cai, C., Lee, W., and Kwa, A. LH. (2018). Importance of control groups when delineating antibiotic use as a risk factor for carbapenem resistance, extreme-drug resistance, and pan-drug resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 76, 48-57.
63. Lister, P. D., Wolter, D. J., and Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clinical Microbiology Review*, 22, 582–610.
64. Livermore, D.M. (2002). Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Antimicrobial Resistance*, 34, 634-640.
65. Loureiro, M. M., de Moraes, BA., Mendonça, VLM., Quadra, MRR., Pinheiro, GS., and Asensi, MD. (2002). *Pseudomonas aeruginosa*: Study of Antibiotic Resistance and Molecular Typing in Hospital Infection Cases in a Neonatal Intensive Care Unit from Rio de Janeiro City, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 76(3), 387-394.
66. Maldonado, R. F., Sa-Correia, I., and Valvano, M. A. (2016). Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiology Reviews*, 40, 480–493.

67. **Marko, V. A., Kilmury, S. L. N., MacNeil, L. T., Burrows, L. L. (2018).** *Pseudomonas aeruginosa* type IV minor pilins and PilY1 regulate virulence by modulating FimS-AlgR activity. *PLoS Pathogen*, 14(5), 28p.
68. **Maurice, N. M., Bedi, B., and Sadikot, R. T. (2018).** *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 58, 428- 439.
69. **Meletis, G., and Bagkeri, B. (2013).** *Pseudomonas aeruginosa*: Multi-Drug-Resistance Development and Treatment Options. *IntechOpen*, 25p
70. **Merchant, S., Proudfoot, M. E., Quadri, H. N., McElroy, J. H., Wrigh, W. R., and Gupta, A. (2018).** Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: a systematic literature review meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance (JGAR)*. 33p.
71. **Mesaros, N., Nordmann, P., Plésiat, P., Roussel-Delvallez, M., Van Elder, J., Glupczynski, J., Van Laethem, Y., Jacobs, F., Lebecque, P., Malfroot, A., Tulkens, P. M., and Van Bambeke, F. (2007).** *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clinical Microbiology and Infection*, 13, 560–578
72. **Michalska, M., and Wolf, P. (2015).** *Pseudomonas* Exotoxin A: optimized by evolution for effective killing. *Frontier in microbiology*, 6, 7p
73. **Minchella, A., Molinari, L., Alonso, S., Bouziges, N., Sotto, A., et Lavigne, J. P. (2010).** Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. *Pathologie Biologie*, 58 (2010), 1–6.
74. **Moghaddam, M. M., Khodi, S., and Mirhosseinl, A. (2014).** Quorum Sensing in Bacteria and a Glance on *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology*, 3, 2327-5073.
75. **Mohanty, S., Baliyarsingh, B., and Nayak, S. k. (2020).** Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Concise Review. *IntechOpen*, 22p.
76. **Munita, J. M., and Arias, C. A. (2016).** Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*, 4(2). 37p.
77. **Newman, J. W., Floyd, R. V., and Fothergill, J.L. (2017).** The contribution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors and host factors in the establishment of urinary tract infections. *FEMS Microbiology Letters*, 364, 11p.
78. **Oh, J., Li, XH., Kim, Sk., and Lee, JH. (2017).** Post-secretional activation of Protease IV by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*, *Nature*, 7, 609-735.

79. **Oldak, E., et Trafny, A. (2005).** Secretion of Proteases by *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms Exposed to Ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents et Chemotherapy*, 49, 3281-3288.
80. **Ogbeide Orhue, P., Okoebor, O. F., and Momoh, M. AR. (2017).** Pre and Post Plasmid Curing Effect on *Pseudomonas Aeruginosa* Susceptibility to Antibiotics. *American Journal of Current Microbiology*, 5, 33-41.
81. **O'Neill, J. (2014).** Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance Tackling-drugs resistant infection globally*, 16p.
82. **Pachori, P., Gothalwal, R., and Gandhi, P. (2019).** Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes and diseases*, 6, 109-119.
83. **Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T.J., and Cheng, Z. (2019).** Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*, 37(2019), 177–192.
84. **Palavutitotai, N., Jitmuang, A., Tongsa, S., Kiratisin, P., and Angkasekwina, N. (2018).** Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLOS ONE*, 13(2), 13p.
85. **Pesingi, P. V., Singh, B. R., Pesingi, P. K., Bhardwaj, M., Singh, S. V., Kumawat, M., Sinha, D. K., and Gandham, R. K. (2019).** MexAB-OprM Efflux Pump of *Pseudomonas aeruginosa* Offers Resistance to Carvacrol: A Herbal Antimicrobial Agent. *Frontier in Microbiology*, 10, 7p.
86. **Pestrak, J.M., Chaney, S. B., Eggleston, H. C., Dellos-Nolan, S., Dixit, S., Mathew-Steiner, S., Roy, S., Parsek, M. R., Sen, c. K., and Wozniak, D. J. (2018).** *Pseudomonas aeruginosa* rugose small-colony variants evade host clearance, are hyper inflammatory, and persist in multiple host environments. *PLOS Pathogens*, 14(2), 22p.
87. **Poole, K. (2005).** Aminoglycoside Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial A Agents and Chemotherapy*, 49, 479–487.
88. **Puzari, M., and Chetia, P. (2016).** RND efflux pump mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: a major issue worldwide. *World J Microbiol Biotechnol*, 24, 8p.
89. **Reboud, E. (2017).** Comportement et toxicité de nouvelles souches hyper-virulentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Thèse de doctorat Virologie, Microbiologie, Immunologie. *Université Grenoble Alpes*, 273p.

90. Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E., and Daudé, D., (2019). Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Frontier in Microbiology*, 9, 17p.
91. Rocha, A. J., Barsottini, M. R. D. O., Laurindo, M. V., de Moraes, F. L. L., and da Rocha, S. L. (2019). *Pseudomonas Aeruginosa*: Virulence Factors and Antibiotic Resistance Genes. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 62, 15p.
92. Romaniuk, k., Styczynski, M., Decewicz, P., Buraczewska, O., Uhrynowski, W., Fondi, M., Wolosiewicz, M., Szuplewska, M., and Dziewit, L. (2019). Diversity and Horizontal Transfer of Antarctic *Pseudomonas spp.* Plasmids. *Genes journal*, 10, 22p.
93. Rossolini, G. M., and Mantengoli, E. (2005). Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(suppl. 4), 17–32.
94. Ruddaraju, L. K., Pammi, S. V. N., Guntuku, G. S., Padavala, V. S., and Kolapalli, V. R. M. (2020). A review on anti-bacterials to combat resistance: From ancient era of plants and metals to present and future perspectives of green nano technological combinations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(2020), 42-59.
95. Rutherford, T. S., and Bassler, B. L. (2012). Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harb Perspective Medicine*, 2(11), 25p.
96. San Millan, A., Toll-Riera, M., Qi, Q., Betts, A., Hopkinson, R. J., McCullagh, J., and MacLean, R. C. (2018). Integrative analysis of fitness and metabolic effects of plasmids in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *The ISME Journal*, 12, 3014–3024.
97. Scarafile, G. (2016). Antibiotic resistance: current issues and future strategies. *Reviews in Health Care*, 7(1), 3-16.
98. Sharma, G., Rao, S., Bansal, A., Dang, S., Gupta, S., and Gabrani, R. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: Potential therapeutic targets. *Biologicals*, 2013, 1-7.
99. Simon, A., Dedroog, L., Renard, C., Catry, B., Benhammadi, N., De Pauw, H. (2019). Manuel méthodologique 2018-2019. *La Plate-forme Fédérale pour l'Hygiène Hospitalière*. 22p.
100. Siryaporn, A., Kuchma, S. L., O'Toole, G. A., and Gitai, Z. (2014). Surface attachment induces *Pseudomonas aeruginosa* virulence, 111, 16860–16865.
101. Smith, W. D., Bardin, E., Cameron, L., Edmondson, C. L., Farran, K. v., Martin, V., Murphy, R. A., Soren, O., Turnbull, A. R., Wierre-Gore, N., Alton, E. W., Bundy, J. G., Bush, A., Connett, J. G., Faust, S. N., Filloux, A., Freemont, P. S., Jones, A. L., Takats, Z., Webb, J. S., Williams, H. D., Davies, J. G. (2017). Current and future

- therapies for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *FEMS Microbiology Letters*, 364,
102. **Sonmezer, M. C., Ertem, G., Erdinc, F. S., Kilic, E. K., Tulek, N., Adiloglu, A., and Hatipoglu, c. (2016).** of Risk Factors for Antibiotic Resistance in Patients with Nosocomial Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 1, 9p.
 103. **Sood, U., Hira, P., Kumar, R., Bajaj, A., Rao, D. L. N., Lal, R., and Shakarad, M. (2019).** Comparative Genomic Analyses Reveal Core-Genome-Wide Genes Under Positive Selection and Major Regulatory Hubs in Outlier Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontier in Microbiology*, 10, 23p.
 104. **Spilker, T., Coenye, T., Vandamme, P., and LiPuma, J. J. (2004).** PCR-Based Assay for Differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* from Other *Pseudomonas* Species Recovered from Cystic Fibrosis Patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 42, 2074–2079.
 105. **Stover, G. K., Pham, Q. X., Erwin, A. I., Mizoguchi, S. D., Warrenner, P., Hickey, M. J., . Brinkman, F. L. S., Hufnagle, W. O., Kowalik, D. G., Lagrou, M., Garber, R. L., Goltr, L., Tolentino, E., Westbrook-Wadman, S., Yuan, Y., Brody, L., Coulter, S., Folger, K., Kas, A., Larbig, K., Lim, R. (2000).** Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. *Nature*, 406, 959-963.
 106. **Strateva, T., and Yordanov, D. (2009).** *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. *Journal of Medical Microbiology*, 58, 1133–1148.
 107. **Streeter, K., Neuman, K., Thompson, J., Hatje, E., and Katouli, M. (2015).** The characteristics of genetically related *Pseudomonas aeruginosa* from diverse sources and their interaction with human cell lines. *NRC Research Press*, 26, 1-8.
 108. **Subedi, D., Vijay, A. K., and Willcox, M. (2017).** Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clinical and Experimental Optometry*, 10p.
 109. **Subedi, D., Kohli, G. S., Vijay, A. K., Willcox, M., Rice, R. S. (2019).** Accessory genome of the multi-drug resistant ocular isolate of *Pseudomonas aeruginosa* PA34. *PLOS ONE*, 14(4), 20p.
 110. **Suetens, C. (2019).** LA Politique de prévention des infections associées aux soins: une nouvelle étape. *Cour des comptes, Rapport public annuel2019*, 35p.

111. Takase, H., Nitanai, H., Hoshino, K., and Otani, T. (2000). Impact of Siderophore Production on *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Immunosuppressed Mice. *Infection and Immunity*, 68, 1834–1839.
112. Teixeira, B., Rodolfo, H., Carreño, N., Guzmán, M., Salazar, E., and DE donato, M. (2016). Aminoglycoside Resistance Genes in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From Cumana, Venezuela. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 58, 5p.
113. Todar, K. (2020). *Pseudomonas aeruginosa*, *Todar's online Textbook of Bacteriology*.
114. Tümmler, B. (2019). Emerging therapies against infections with *Pseudomonas aeruginosa* [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 8, 14p.
115. Vital-Lopez, F. G., Reifman, J., Wallqvist, A. (2015). Biofilm Formation Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* Predicted via Genome-Scale Kinetic Models of Bacterial Metabolism. *PLOS Computational Biology*, 11(10), 24p.
116. Wang, C. Y., Jerng, J. S., Cheng, K. Y., Lee, L. N., Yu, C. J., Hsueh, P. R., and Yang, P. C. (200). Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clinical Microbiology and Infection*, 12, 63–
117. Wolk, D. M and Dunne, W. M. (2011). New Technologies in Clinical Microbiology, *Journal of Clinical Microbiology*, 49, 62–67.
118. Wu, X., Chen, J., Li, X., Zhao, X., and Zughailer, S. M. (2014). Culture-free diagnostics of *Pseudomonas aeruginosa* infection by silver nanorod array based SERS from clinical sputum samples. *Nanomedicine*, 10(8), 1863–1870.
119. Yan, S., and Wu, G. (2019). Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? *Frontier in Microbiology*, 10, 9p.
120. Yang, X., Xing, B., Liang, C., Ye, Z., and Zhang, Y., (2015). Prevalence and fluoroquinolone resistance of *pseudomonas aeruginosa* in a hospital of South China. *International Journal clinical experience Medicine*, 8(1), 1386-1390
121. Yates, S. P., Jørgensen, R., Andersen, G. R., and Merrill, A. R. (2006). Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 31, 124-133.
122. Yen, P., and Papin, A. (2017). History of antibiotic adaptation influences microbial evolutionary dynamics during subsequent treatment. *PLOS Biology*, 15(8), 34.
123. Zaman, S., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, T. B., and Hussain, N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), 10p.
124. Zaheer, A., Mumtaz, N., Naz, S. A., Jabeen, N., Shafique, M. (2015). Multi-Drug Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*: A threat of nosocomial infections in tertiary care hospitals. *J Pak Med Assoc*, 65, 12-16.

- 125. Zhong, L., Ravichandran, V., Zhang, N., Wang, H., Bian, X., Zhang, Y., and Li, A. (2020).** Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing by Natural Products: Virtual Screening, Evaluation and Bimolecular Interactions. *International journal of Molecular science*, 21, 22p.
- 126. Zineba, G., Hassan, L., Mostafa, M., Abdellah, H., Mohammed, T., and El Mostafa, M. (2015).** Virulence Phenotype, Physicochemical Properties, and Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa* on Polyethylene Used in Drinking Water Distribution Systems. *Water Resources*, 42, 98–107.

Résumé

Dans cette étude nous avons essayé de revoir, certains Facteurs de risque liée à la résistance aux antimicrobiens chez *P. aeruginosa*, et les principaux facteurs de virulence qui joue un rôle dans l'éventail des infections causées par la bactérie. Parmi les facteurs de virulence La formation de biofilm qui autorisé aux bactéries de survivre dans des conditions défavorables. Le quorum sensing aussi il a un rôle très important dans la pathogénicité ou il contrôle des processus comme la sporulation, la compétence, la production des antibiotiques. En outre nous explorons les mécanismes les plus importants de résistances et d'adaptation au traitement des antibiotiques, telle que les pompes d'efflux et la production de certains nombres de petites molécules. Les β -lactames sont les plus utilisées dans le traitement de *P. aeruginosa*, et La résistance de *P. aeruginosa* contre ces antibiotiques est médiée par les β -lactamases qui détruisent la liaison amide du cycle β -lactames et rendent les antibiotiques inefficaces. Parmi les mécanismes on trouve aussi les pompes d'efflux, qui pompent les antibiotiques vers l'extérieure de la cellule. Ce pathogène est devenu une menace sur la santé publique, elle est la principale cause des infections nosocomiales dans le monde, c'est pour cela il ya des nouvelles approches de traitement sont actuellement développé comme, la thérapie adjuvante et la thérapie par les phages.

Mots clés : *Pseudomonas* antibiorésistance mécanisme moléculaire ; pathogénicité ; infection nosocomiale

Abstract

In this study we tried to review, some risk factors related to antimicrobial resistance in *P. aeruginosa*, and the main virulence factors that play a role in the range of infections caused by the bacterium. Among the virulence factors is the formation of biofilm, which allows the bacteria to survive under unfavorable conditions. The quorum sensing also has a very important role in pathogenicity where it controls processes such as sporulation, competence, production of antibiotics. In addition, we are exploring the most important mechanisms of resistance and adaptation to antibiotic treatment, such as efflux pumps and the production of certain numbers of small molecules. The resistance of *P. aeruginosa* against these antibiotics is mediated by β -lactamases which destroy the amide bond of the β -lactam ring and render the antibiotics ineffective. Other mechanisms include efflux pumps, which pump the antibiotics out of the cell. This pathogen has become a threat to public health it is the leading cause of nosocomial infections worldwide, therefore there are new treatment approaches are currently being developed such as, adjuvant therapy and phage therapy.

Keys words : *Pseudomonas* antibiorésistance molécular mecanism ; pathogénicity ; nosocomial tract

الخلاصة

حاولنا في هذه الدراسة مراجعة بعض عوامل الخطر المرتبطة بمقاومة المضادات الحيوية عند الزائفة الزنجارية، وعوامل الضراوة الرئيسية التي تلعب دوراً في طيف العدوى التي تسببها البكتيريا. من بين عوامل الضراوة تكوين بيوفيلم الذي يسمح للبكتيريا بالبقاء في ظل ظروف معاكسة. كما أن إدراك النصاب يلعب دوراً مهماً جداً في الأمراض حيث يتحكم في عمليات مثل التبييض والكفاءة وإنتاج المضادات الحيوية. بالإضافة إلى ذلك، نستكشف أهم آليات المقاومة والتكيف مع العلاج بالمضادات الحيوية، مثل مضخات التدفق وإنتاج أعداد معينة من الجزيئات الصغيرة. الاكثامينات هي الأكثر استخداماً في علاج الزائفة الزنجارية، تقود مقاومتها ضد هذه المضادات الحيوية اللاكتامازات التي تدمر رابطة الأמיד في حلقة اللاكتامازات وتجعل المضادات الحيوية غير فعالة. آلية أخرى هي مضخات التدفق، والتي تضخ المضادات الحيوية خارج الخلية. لقد أصبح هذا العامل الممرض تهديداً للصحة العامة، فهو السبب الرئيسي لعدوى المستشفيات في العالم، ولهذا السبب هناك طرق علاجية جديدة يتم تطويرها مثل العلاج المساعد والعلاج بالعاثيات.

الكلمات المفتاحية: الزائفة الزنجارية، آلية جزيئية ; مقاومة المضادات الحيوية؛ الأمراض، الإصابات الاستشفائية