

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	<i>Acinetobacter baumannii carbapénèmase</i>
AbMR	<i>Acinetobacter baumannii multi-résistante</i>
AbOMA :	<i>Acinetobacter baumannii outer membrane protein</i>
ABRI :	<i>Acinetobacter baumannii résistante à l'imipénème</i>
Abc :	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>
ADC :	<i>Acinetobacter-derived cephalosporinases</i>
ADH:	Arginine Dihydrolase
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARA :	Arabinose
ARN :	Acide ribonucléique
ARI-1 :	<i>Acinetobacter</i> resistant to imipenem
ATM:	Aztreonam
ATP:	Adénosine Triphosphate
BAP :	Biofilm Associated protein
BLSE :	Béta-lactamase à spectre élargie
BGN :	Bacille Gram négatif
BMR :	Bactérie multi-résistante
BPCO :	Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive
CA-SFM :	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ :	Ceftazidime
CHDL :	Enzyme de classe D d'hydrolyse des carbapénèmes
CHNU :	Centre hospitalier national universitaire
CI :	Clone International
CIVD:	Coagulation Intravasculaire Disséminée
CLSI:	Clinical and laboratory Standard Institute
CPIS :	Clinical pulmonary infection score
CPS :	Capsules Polysaccharides

CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CTX :	Céfotaxime
CTX-M :	Céfotaximase de Munich
CVC :	Cathéter veineux centraux
C1G :	Céphalosporine de 1 ^{ière} Génération
C2G :	Céphalosporine de 2 ^{ième} Génération
C3G :	Céphalosporine de 3 ^{ième} Génération
C4G :	Céphalosporinase de 4 ^{ième} Génération
DCI :	Dénomination commune internationale
DHP-1 :	Déhydropeptidase-1
DHPS :	Dihydroptéroate synthétase
DQSHP :	Direction de la Qualité, de la sécurité et de l'Hygiène hospitalières
EDTA :	Éthylène Diamine Tétra Acétique
ERV:	Entérocoques résistantes à la vancomycine
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FEP :	Céf épime
GEL:	Gélatinase
GES :	Guyana extended spectrum b-lactamases
GIM:	German imipénémase
Glu:	Glucose
HSL:	Homoserine Lactone
H2S:	Thiosulfate Réductase
I:	Intermédiaire
ICU :	Intensive care unit
IBL:	Inhibiteur bêta-lactamase
IMI:	Imipénème hydrolysing
IMP:	Imipénème
IND:	Indole

IV:	Intraveineux
IMP :	Imipénème hydrolysing bêta-lactamase
KH:	Kligler- Hajna
LDC:	Lysine décarboxylase
LPS :	Lipopolysaccharide
MATE :	Multidrug and toxic compound extrusion
MBL:	Métallo-Bêta-Lactamase
MDR :	Multi-drug resistant
MDR-Ab :	Multi-drug resistant <i>A. baumannii</i>
MEL:	Mélibiose
MFS:	Major facilitator superfamily
MH:	Mueller Hinton
NaCl :	Chlorure de sodium
NDM :	New Delhi métallo-β-lactamase
NE:	Non entérobactéries
NIT:	Nitrate Réductase
ODC:	Ornithine décarboxylase
OMP :	Outer membrane protein
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OMV :	Outer Membrane vesicules
ONPG:	Orthonitrophényl-β-D-galactopyranose
Oxa :	Oxacillinase
<i>P. aeruginosa</i> :	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAD :	Phénylalanyl Désaminase
PAN :	Plan d'action national
PAV :	Pneumopathie acquise sous ventilation assistée
PCR :	Polymerase Chain reaction
PDA :	Phénylalanine désaminase
PDR :	Pan drug resistance

PER :	<i>Pseudomonas</i> extended resistance
PH:	Potentiel hydrogène
PLD :	Phospholypase D
PLP/PBP :	Protéines liant les pénicillines/proteins binding penicillin
PNAG :	Poly-bêta-1,6-acétylglucosamine
R :	Résistant
RAM :	Résistance aux antimicrobiens
RND :	Résistance-Nodulation-division
S :	Sensible
<i>S. aureus</i> :	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la méticilline
SI :	Séquence d'insertion
SMR :	Small multidrug resistance
<i>Spp</i> :	Especies pluralis
TAD:	Tryptophane Désaminase
TEM :	Temoneira
Tn :	Transposon
UFC :	Unité formant colonie
USI :	Unité de soins intensifs
VEB :	Vietnam extended spectrum β -lactamase
VIM :	Verona integron-encoded metallo- β -lactamase
XDR :	Extensive drugs resistance

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de <i>Acinetobacter baumannii</i> , avec grossissement 26661x.....	7
Figure 2 : Culture de <i>Acinetobacter baumannii</i> sur un milieu de gélose au chocolat, 24h, à 37°C	8
Figure 3 : Structures des carbapénèmes	28
Figure 4 : Diversité des bêta-lactamases de classe D	44
Figure 5 : Représentation schématique des cinq familles de pompes à efflux ..	47
Figure 6 : Prévalence globale des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolées.	64
Figure 7 : Distribution globale des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> dans les services hospitaliers.....	64
Figure 8 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolées selon les produits pathologiques.	65
Figure 9 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> selon les phénotypes rencontrés.	66
Figure 10 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrices de céphalosporinase dans les services hospitaliers.	67
Figure 11 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'imipénème dans les services hospitaliers.	68
Figure 12 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrices de céphalosporinase selon le produit pathologique.	69
Figure 13 : Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistante à l'imipénème selon le produit pathologique.....	70
Figure 14 : Sensibilité globale des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> aux différents antibiotique testés.....	72
Figure 15 : Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'imipénème	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Taxonomie de <i>A. baumannii</i>	5
Tableau II : Classification sommaire des pénames	22
Tableau III : Classification sommaire des céphèmés	25
Tableau IV : Classification sommaire des carbapénèmes, oxapénèmes et monobactames	27
Tableau V : Phénotypes de résistance de <i>A. baumannii</i> vis-à-vis des bêta-lactamines	35
Tableau VI : Bêta-lactamases décrites chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	40
Tableau VII : Mécanismes de résistance non enzymatiques aux carbapénèmes	48
Tableau VIII : Liste des antibiotiques à tester	57
Tableau IX : Caractéristiques de la population d'étude.	63
Tableau X : Sensibilité globale des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> aux différents antibiotique testés.....	71
Tableau XI : Profil de sensibilité par rapport aux autres antibiotique des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'imipénème.	73

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. GENERALITE SUR ACINETOBACTER SPP.....	5
I.1 HISTORIQUE	5
I.2. DEFINITION	6
I.3. CLASSIFICATION.....	6
I.4. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	7
I.4.1. Caractères morphologiques.....	7
I.4.2. Caractères culturaux.....	7
I.4.3. Caractères biochimiques	8
I.4.4. Caractères antigéniques	9
I.4.4.1. Facteurs de virulences.....	9
I.4.4.1.1. Les lipopolysaccharides (LPS)	9
I.4.4.1.2. Les polysaccharides capsulaires (CPS)	9
I.4.4.1.3. La protéine A de la membrane externe (AbOmpA)	9
I.4.4.1.4. Les vésicules de la membrane externe (OMV)	10
I.4.4.1.5. La phospholipase D	10
I.4.4.1.6. Les biofilms	10
I.5. ÉPIDEMIOLOGIE	11
I.5.1. Habitat.....	11
I.5.2. Mode de transmission	12
I.5.3. Persistance dans le milieu hospitalier	12
I.5.3.1. Survie sur les surfaces sèches	12
I.5.3.2. Adhésion aux cellules épithéliales humaines	12
I.5.3.3. Croissance dans des conditions limitées en fer.....	13
I.5.4. Facteurs de risque d'acquisition d'un <i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistant (AbMR).....	13

I.6. POUVOIR PATHOGENE.....	14
I.6.1 Physiopathologie.....	14
I.6.2. Manifestation clinique des infections à <i>Acinetobacter baumannii</i>	15
I.6.2.1. Les pneumopathies.....	15
I.6.2.1.1. Pneumopathies nosocomiales	15
I.6.2.1.2. Pneumopathies communautaires	16
I.6.2.2. Bactériémies.....	17
I.6.2.3. Infections de la peau et des tissus mous	17
I.6.2.4. Les infections du tractus urinaires	17
I.6.2.5. Méningites post chirurgicale.....	17
I.7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE ACINETOBACTER BAUMANNII.....	18
I.8. ÉLEMENTS DE THERAPIES	18
II. B-LACTAMINES, CLASSIFICATION ET MODES D'ACTION.....	21
II.1. DEFINITION	21
II.2. CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION	21
II.2.1. Les pénames.....	21
II.2.2. Céphèmés.....	24
II.2.3. Carbapénèmes, oxapénames et monobactames	27
II.2.3.1. Chimie des carbapénèmes	28
II.2.3.2. Mode d'action.....	29
II.2.3.3. Activité antibactérienne.....	30
III. RESISTANCES AUX B-LACTAMINES	31
III.1. DEFINITIONS GENERALES	31
III.1.1. La colonisation bactérienne.....	31
III.1.2. Infection bactérienne	31
III.1.3. Résistance clinique	31
III.1.4. La pression de sélection	32
III.2. MULTI-RESISTANCE BACTERIENNE	32

III.2.1. Bactérie multi-résistante.....	32
III.2.1.1. Définition	32
III.2.2. Émergence des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistantes	33
III.2.2.1. Problèmes liés à l'émergence des souches multi-résistantes ...	33
III.2.2.2. Lien entre mésusages des antibiotiques et bactéries multi-résistantes	34
III.3. MECANISMES DE RESISTANCES AUX BETA-LACTAMINES.....	34
III.3.1. Les phénotypes de résistance	34
III.3.2. Mécanismes de résistance naturelle	35
III.3.2.1. Définition	35
III.3.2.2. Mécanismes de résistance	35
III.3.2.2.1. Mécanismes enzymatiques.....	36
III.3.2.2.2. Mécanismes non enzymatiques.....	36
III.3.3. Mécanismes de résistance acquise	37
III..3.3.1. Définition	37
III.3.3.2. Mécanismes enzymatiques.....	37
III.3.3.2.1. Les bêta-lactamases.....	37
III.3.3.2.1.1. Classification.....	38
III.3.3.2.1.1.1. Classe A d'Amber	38
III.3.3.2.1.1.2. Classe B d'Amber	38
III.3.3.2.1.1.3. Classe C d'Amber	39
III.3.3.2.1.1.4. Classe D de Amber.....	39
III.3.3.2.1.1. Pénicillinases.....	40
III.3.3.2.1.2. Hyperproduction de céphalosporinases	41
III.3.3.2.1.3. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)	41
III.3.3.2.1.4. Bêta-lactamases conférant la résistance aux carbapénèmes	41
III.3.3.2.1.4.1. Classe A d'Ambler.....	42

III.3.3.2.1.4.2. Les métallo-βéta-lactamases de la classe B	42
III.3.3.2.1.4.3. Classe D des oxacillinases	42
III.3.3.3. Mécanismes non enzymatiques.....	44
III.3.3.3.1. Modifications des protéines liant les pénicillines (PLPs ou PBPs).....	44
III.3.3.3.2. Modifications des porines (OMPs)	44
III.3.3.3.3. Les Pompes à Efflux	45
III.3.3.3.3.1. Classification.....	45
III.3.3.3.3.1.1. Les pompes de types RND ou AdeABC.....	45
III.3.3.3.3.1.2. Les pompes de types AdeIJK.....	46
III.3.3.3.3.1.3. Les pompes de types AdeFGH.....	46
III.3.3.3.3.1.4. Les pompes de types MFS	46
III.3.3.3.3.2. Mécanismes	46
III.3.4. Supports génétiques de la résistance	48
III.3.4.1. Transfert de gènes	48
III.3.4.1.1. Transformation	48
III.3.4.1.2. Conjugaison.....	49
III.3.4.1.3. Transduction.....	49
III.3.4.1.4. Les mutations chromosomiques.....	49
III.3.4.2. Éléments génétiques mobiles	49
III.3.4.2.1. Les plasmides	50
III.3.4.2.2. Les transposons	50
III.3.4.2.3. Les intégrons	51
III.3.4.2.4. Les séquence d'insertions (SI)	51
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	52
I. OBJECTIFS.....	53
I.1. OBJECTIF GENERAL	53
I.2. OBJECTIF SPECIFIQUES.....	53

II. CADRE D'ETUDE.....	53
II.1. LE CHNU ARISTIDE LE DANTEC	53
II.2. LE LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ARISTIDE LE DANTEC	54
II.2.1. Les locaux	54
II.2.2. Le personnel	55
II.2.3. La mission du laboratoire	55
III. TYPE ET PERIODE D'ETUDE.....	56
IV. MATERIEL ET METHODES	56
IV.1. MATERIEL	56
IV.1.1. Pour l'isolement et l'identification	56
IV.1.2. Pour l'antibiogramme	56
IV.1.3. Souches bactériennes	58
IV.1.3.1. Souches à tester	58
IV.1.3.2. Souches de référence.....	58
IV.2. METHODES	58
IV.2.1. Isolement et identification.....	58
IV.2.1.1. Isolement	58
IV.2.1.2. Identification	58
IV.2.1.2.1. Mini-galerie pour l'identification de <i>Acinetobacter baumannii</i>	59
IV.2.1.2.2. Automate vitek® 2	59
IV.2.2. L'antibiogramme.....	60
IV.2.2.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé.....	60
IV.2.2.2. Antibiogramme automatisée (vitek® 2 compact).....	60
IV.2.2.2.1. Préparation de la cassette	60
IV.2.2.2.2. Phase analytique.....	61
IV.2.2.3. Interprétation.....	62
IV.2.3. Collecte des données	62

IV.2.4. Analyse des données	62
V. RESULTATS	63
V.1. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION D'ETUDE	63
V.2. PREVALENCE GLOBALE DES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	63
V.3. DISTRIBUTION GLOBALE DES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	64
V.3.1. Distribution de <i>A. baumannii</i> dans les services hospitaliers	64
V.3.2. Distribution de <i>Acinetobacter baumannii</i> selon le produit pathologique	65
V.3.3. Distribution de <i>Acinetobacter baumannii</i> selon les phénotypes rencontrés	65
V.4. DISTRIBUTION DES PHENOTYPES DE RESISTANCE DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> DANS LES SERVICES HOSPITALIERS.....	66
V.4.1. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrice de pénicillinase.....	66
V.4.2. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrices de céphalosporinases.....	66
V.4.3. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistantes à l'imipénème.....	67
V.5. DISTRIBUTION DES PHENOTYPES DE RESISTANCE DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> SELON LE PRODUIT PATHOLOGIQUE.....	68
V.5.1. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrices de pénicillinases	68
V.5.2. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> productrices de céphalosporinases.....	68
V.5.3. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistante à l'imipénème.....	69
V.6. ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	70

V.6.1. Profil global de sensibilité des souche de <i>Acinetobacter baumannii</i>	70
V.6.2. Profil de sensibilité des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> résistante à l'imipénème par rapport aux autres antibiotiques	72
VII. DISCUSSION	74
VI.1. PREVALENCE GLOBALE DES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	74
VI.2. DISTRIBUTION GLOBALE DES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> ...	74
VI.2.1. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolée selon l'âge	74
VI.2.2. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolée selon le sexe	75
VI.2.3. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolée selon le service hospitalier.....	75
VI.2.4. Distribution des souches de <i>Acinetobacter baumannii</i> isolée selon les produits pathologiques	76
VI.3. ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES SUR LES SOUCHES DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	76
VI.3.1. Les carbapénèmes	76
VI.3.2. Les céphalosporines	77
VI.3.3. Les aminosides	77
VI.3.4. La Colistine	78
VI.3.5. Les fluoroquinolones.....	78
VI.3.6. Les cyclines	79
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	80
ANNEXES	80

INTRODUCTION

L'histoire des souches de *Acinetobacter* est marquée par une évolution impressionnante de la résistance aux antibiotiques en termes de rapidité et de diversité des mécanismes et des supports génétiques mis en jeu [41].

Longtemps considérée comme un contaminant des prélèvements bactériologiques, cette bactérie est plutôt un agent responsable d'infections. Le genre actuel comprend une trentaine d'espèces parmi lesquelles *Acinetobacter baumannii* est la plus représentée en bactériologie clinique. Petit à petit, la résistance aux antibiotiques de cette espèce évoluant très rapidement, *A. baumannii* a commencé à intéresser bactériologues et cliniciens, et surtout a commencé à les inquiéter [9, 17, 41, 107]. Cette espèce est un germe pathogène d'infections opportunistes chez l'Homme [126]. La gravité et l'évolution souvent fatale de ces infections sont dues à la conjonction d'un terrain immunodéprimé et à une bactérie ayant une capacité d'acquérir et d'accumuler des facteurs de résistance à de nombreux antibiotiques. Ces caractéristiques en font un agent d'infections nosocomiales de prédilection particulièrement chez les sujets fragilisés, hospitalisés en soins intensifs ou en chirurgie [107]. L'espèce de *A. baumannii* est le plus souvent responsable de pneumopathies liées à la ventilation mécanique, d'infections de la peau et des tissus mous, d'infections du tractus urinaire, de bactériémies et de méningites postopératoires [10, 43, 72, 83, 111]. Ces infections nosocomiales sont liées à des facteurs de risque comme des antécédents de chirurgie, les séjours en unité de soins intensifs, des antécédents d'antibiothérapie et la présence de procédures invasives (ventilation mécanique, sonde urinaire, cathéters intravasculaires) [11, 72, 82, 107]. Cette bactérie est également responsable d'infections communautaires, notamment de pneumopathies communautaires [29]. Ces dernières sont souvent rapportées chez des patients présentant des comorbidités : vieillesse, tabagisme, diabète, bronchopneumopathies chroniques obstructives, maladies rénales [51].

En effet des souches épidémiogènes de plus en plus résistantes ont été à l'origine de bouffées épidémiques [9, 17, 107]. La situation épidémiologique hospitalière

est variable suivant les régions, avec des épidémies de plus ou moins à grande ampleur sur un fond endémique faible en Europe de l'Ouest, et une situation plutôt hyper endémique ou d'épidémie permanente en zones intertropicales [44, 82, 97, 131]. L'incidence de ces infections a considérablement augmenté durant ces dernières années. Cette bactérie occupe actuellement une place importante en pathologie hospitalière à l'échelle mondiale, avec une morbidité et un taux de mortalité élevé surtout chez les patients immunodéprimés allant de 26,5 % à 91% [112, 127]. Dans une étude internationale de la prévalence des infections dans les unités de soins intensifs, *Acinetobacter* représentait 8,8% des souches isolées avec de grandes variations entre les continents [133].

Ce germe apparaît comme l'un des pathogènes les plus problématiques au sein des établissements de soins. Pour cette raison, le développement de nouvelles stratégies de traitement pour les infections causées par *A. baumannii* est nécessaire [93]. L'existence de souches résistantes à tous les antibiotiques utilisés en thérapeutique humaine place *A. baumannii* parmi les micro-organismes qui menacent l'arsenal thérapeutique actuel [126]. Au fur et à mesure de la commercialisation de nouvelles molécules antibiotiques, les résistances se sont rapidement intensifiées montrant le fort pouvoir d'adaptation de cette bactérie. Il s'agit d'une résistance essentiellement enzymatique. Plusieurs mécanismes sont décrits : hyperproduction de la céphalosporinase naturelle, acquisition de bêta-lactamases plasmidiques, modification de protéines liant les pénicillines (PLP), imperméabilité de la paroi, acquisition d'enzymes hydrolysantes et modification de l'ADN gyrase [19]. Ce germe fait partie du groupe des bactéries multi résistantes classées dans le groupe ESKAPE comme les plus inquiétantes sur le plan de la résistance aux antibiotiques (groupe ESKAPE pour *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) [113].

En 2017, l'OMS a classé *A. baumannii* dans le top 3 des “pathogènes prioritaires” critiques pour l'antibio-résistance. Pour lutter contre cette multi résistance

inquiétante et à propagation exponentielle, l'OMS, en 2017 lança une alerte et recommanda une surveillance de ces souches dans le monde et notamment celles résistantes à l'imipénème et/ou productrices de carbapénèmases [136].

L'intérêt de cette étude réside dans la documentation de l'épidémiologie et la mise en évidence des souches de *A. baumannii* multi-résistantes responsables d'infections nosocomiales et communautaires et à l'étude de la sensibilité de ces germes aux différents antibiotiques testés, notamment la résistance à l'imipénème. Cette étude avait pour objectif de déterminer la prévalence des souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème isolées au CHNU Le Dantec.

Notre travail sera articulé autour de deux parties :

- une première partie qui abordera des rappels sur *A. baumannii*, les principaux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines ainsi que la résistance bactérienne aux antibiotiques.
- une seconde partie qui présentera les résultats de l'étude, leur discussion par rapport aux données de la littérature puis une conclusion avant de proposer quelques recommandations pour une meilleure prise en charge des infections.

I. Généralité sur *Acinetobacter* spp.

I.1 Historique

La découverte du genre *Acinetobacter* remonte au début du XX^{ème} siècle, en 1911 quand Beijernick, un microbiologiste allemand avait décrit un micro-organisme du sol qu'il avait nommé *Micrococcus calcoaceticus* en le cultivant dans un milieu enrichi en calcium-acétate [8]. Plusieurs espèces bactériennes similaires ont été découvertes par différents scientifiques durant les quatre décennies qui ont suivi et avaient donné au même organisme différents noms et l'avaient attribué à au moins 15 genres et espèces [18]. L'appellation actuelle du genre, *Acinetobacter* [Du grec ακινετος [akinetos], i.e., immobile] fut proposée pour inclure toutes les espèces immobiles appartenant à *Achromobacter* par Brisou et Prévot [21]. Avec les études biochimiques comparatives approfondies menées par Baumann et al., le genre *Acinetobacter* a été finalement retenu et reconnu par le comité de la nomenclature des bactéries dans la taxonomie de *Moraxella* et bactéries alliées en 1971 [6, 87]. En 1986, *Acinetobacter baumannii* a été reconnu suite à l'étude de Bouvet et Grimont qui a identifié 12 espèces de *Acinetobacter* dont *A. baumannii* qu'ils ont nommé en l'honneur des biologistes américain Paul and Linda Baumann (tableau I) [87, 122].

Tableau I : Taxonomie de *A. baumannii* [6].

Unité	Nom
Royaume	<i>Bacterria</i>
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gamma proteobacteria</i>
Ordre	<i>Pseudomonadales</i>
Famille	<i>Moraxellaceae</i>
Genre	<i>Acinetobacter</i>
Espèce	<i>A. baumannii</i>

I.2. Définition

L'espèce *A. baumannii* est une bactérie pathogène opportuniste à Gram négatif, immobile, glucose-non fermentant et oxydase négative. Elle peut survivre sur des surfaces sèches pendant 5 mois, grâce à :

- la simplicité des besoins nutritionnels,
- la capacité à se développer en présence de températures et de pH variables,
- le degré élevé de la résistance aux désinfectants et aux antiseptiques,
- la capacité à former un biofilm sur les substrats abiotiques (les surfaces environnementales ou les dispositifs médicaux, tels que les cathéters ou les équipements) ainsi que les surfaces [59].

I.3. Classification

Actuellement, le genre *Acinetobacter* englobe 25 espèces auxquelles un nom officiel a été donné et d'autres sont reconnues sans attribution d'un nom officiellement [97]. Les espèces ayant un nom officiel sont comme suit : *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. beijerinckii*, *A. bereziniae*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gerner*, *A. grimontii*, *A. guillouiae*, *A. gyllenbergii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. nosocomialis*, *A. parvus*, *A. pittii*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. soli*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townieri*, *A. ursingii* et *A. venetianus* [97]. Certaines espèces sont très proches les unes des autres et il est difficile de les distinguer phénotypiquement. En raison de leur haute ressemblance, le terme de complexe *A. calcoaceticus-baumannii* [Abc] a été créé par Gerner-Smidt et al., pour regrouper ces quatre espèces : *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, et *A. nosocomialis* [73].

I.4. Caractères bactériologiques

I.4.1. Caractères morphologiques

A. baumannii est un coccobacille à Gram négatif mesurant 1 à 1,5 µm de large et de 1,5 à 2,5 µm de long et parfois difficilement décolorable, immobile, glucose-non-fermentaire, aérobiose stricte, catalase positive et oxydase négative avec un contenu en guanine + cytosine de 39-47% (figure 1) [117]. Ils possèdent une nitrate réductase mais ne la réduisent pas en milieu complexe [73].

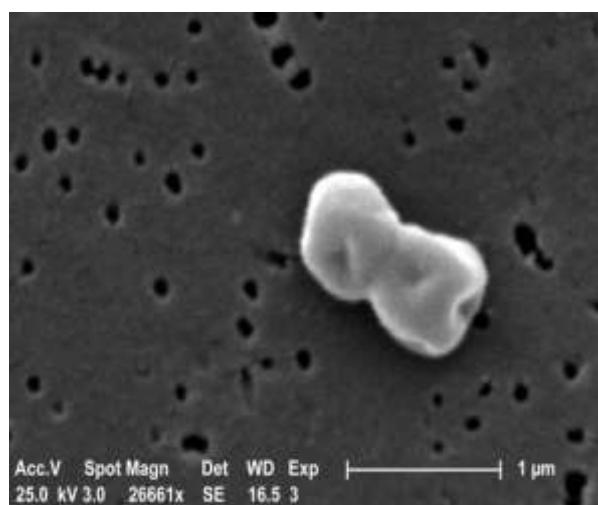


Figure 1 : Représentation schématique de *Acinetobacter baumannii*, avec grossissement 26661x [3].

I.4.2. Caractères culturaux

La plupart des espèces de *Acinetobacter* sont métaboliquement polymorphes et peuvent pousser facilement dans des milieux de culture usuels avec une température optimale entre 33 à 35 °C, formant des colonies convexes, circulaires et lisses de moins de 2 mm de diamètre [73, 107]. Certaines colonies sont pigmentées d'un jaune pâle au gris et peuvent apparaître muqueuses si la souche est encapsulée (Figure 2). Ce sont des bactéries sporulées mais peuvent posséder une capsule dans certains prélèvements pathologiques [73].

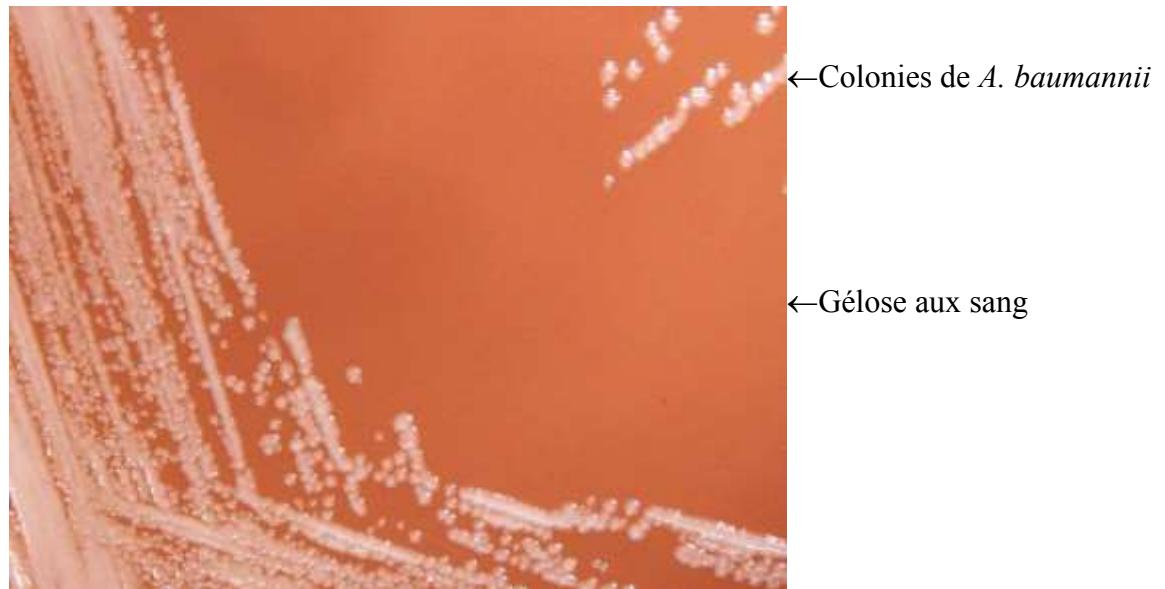


Figure 2 : Culture de *Acinetobacter baumannii* sur un milieu de gélose au chocolat, 24h, à 37°C [105].

I.4.3. Caractères biochimiques

C'est une bactérie aérobie stricte non fermentaire, catalase positive, oxydase négative [ce qui la différencie des *Neisseriae*]. Les tests classiques sont le plus souvent négatifs :

- Absence de décarboxylase pour la lysine [LDC [-]], l'ornithine [ODC [-]] et l'arginine [ADH [-]].
- Absence de désaminase pour la phénylalanine et le tryptophane.
- Absence de thiosulfate réductase [H₂S [-]], de tryptophanase [IND [-]], de désoxyribonucléase et de bêta-galactosidase [ONPG [-]].
- Absence de gélatinase [GEL [-]].
- Absence de nitrate réductase [NIT [-]]
- Acidification sans production de gaz du glucose [GLU [+]], arabinose [ARA [+]] et mélibiose [MEL [+]] [69].

I.4.4. Caractères antigéniques

I.4.4.1. Facteurs de virulences

Récemment des analyses concernant le séquençage du génome, des manipulations génétiques et des applications sur un modèle animal ont permis d'élargir les connaissances actuelles concernant les facteurs de virulences. Parmi les déterminants de la virulence responsables de la pathogénicité chez *A. baumannii*, on peut y mentionner : les lipopolysaccharides (LPS), les capsules polysaccharides (CPS), la protéine A de la membrane externe chez *A. baumannii* (ou *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A (AbOmpA)), les vésicules de la membrane externe (outer membrane vesicules (OMV)), la phospholipase D (PLD) et les biofilms [92].

I.4.4.1.1. Les lipopolysaccharides (LPS)

Les études portant sur le rôle des LPS ont indiqué la contribution des résidus de glucides de surface dans la virulence [89]. Les endotoxines sont également considérées comme de puissantes stimulatrices de la signalisation inflammatoire des cellules monocytaire chez l'homme, dépendant à la fois du TLR-2 (toll-like receptor) et des récepteurs TLR-4. Par conséquent, la pathogénicité de ces infections peut être associée à une réponse immunitaire innée exagérée aux LPS [80].

I.4.4.1.2. Les polysaccharides capsulaires (CPS)

La capsule K1 acquise à partir d'un isolat clinique de *A. baumannii* AB307-0294 semble jouer un rôle important in vivo ainsi que la protection bactérienne in vitro. La protection active du CPS permet à *A. baumannii* d'éviter une activité bactéricide du complément [118].

I.4.4.1.3. La protéine A de la membrane externe (AbOmpA)

AbOmpA est considéré comme l'un des facteurs de virulence les mieux caractérisés. Elle est responsable des dommages causés aux cellules des voies respiratoires humaines par induction de l'apoptose. Ce processus est médié par la

libération de la molécule pro-apoptotique cytochrome c et du facteur induisant l'apoptose. De plus, AbOmpA est censé jouer un rôle dans l'adhésion, l'invasion des cellules épithéliales et peut contribuer à la dissémination du germe pendant l'infection [31]. Elle est également impliquée dans la motilité de surface, la résistance au complément et la formation de biofilm [92].

I.4.4.1.4. Les vésicules de la membrane externe (OMV)

Les vésicules de la membrane externe sont sécrétées par *A. baumannii* ainsi que d'autres bactéries Gram-négatif. Les OMVs participent à la diffusion des facteurs de virulence vers l'intérieur des cellules hôtes, facilitant ainsi le transfert horizontal de gènes et la protection des cellules bactériennes de la réponse immunitaire de l'hôte [45].

L'analyse protéomique des OMVs chez *A. baumannii* a révélé la présence de plus de 130 protéines dont : AbOmpA, protéase sérine- et Zn-dépendantes, phospholipases, bactérioferritine, superoxyde dismutase Cu/Zn, catalase et récepteur ions Ferrochrome [81]. Ces OMVs chez *A. baumannii* jouent un rôle considérable dans la lutte contre la stimulation de la réponse immunitaire innée qui peut contribuer à l'immunopathogénie de l'hôte infecté.

I.4.4.1.5. La phospholipase D

Ces enzymes sont associées au clivage des phospholipides des cellules hôtes, favorisant ainsi l'invasion bactérienne. Des études sur le rôle de la phospholipase D dans le modèle murin de pneumopathie ont révélé que la perturbation de la PLD entraîne une réduction de la survie bactérienne dans le sérum, une carence en invasion des cellules épithéliales et une diminution du pouvoir pathogène [92].

I.4.4.1.6. Les biofilms

Un biofilm est une communauté structurée d'organismes qui se fixe à une surface par des substances exo polymériques qui assurent une protection de l'environnement et de la dessiccation par des détergents. De plus, la présence de

biofilm réduit la pénétration des antibiotiques, ce qui entraîne le développement d'une résistance aux médicaments [4].

Le système d'assemblage *CsuA/BABCDE usher-chaperone pili* a été impliqué dans l'organisation du biofilm chez *A. baumannii* sur les surfaces abiotiques [125]. Le niveau d'expression de l'opéron *Csu* est régulé par le système à deux composants : le complexe *BfmS/BfmR*, comprenant un capteur kinase et un régulateur de réponse. La protéine associée au biofilm (*Bap*), exprimée à la surface des cellules bactériennes, est impliquée dans l'adhésion de cellule à cellule en assurant le développement et la maturation du biofilm sur différents substrats. En outre, l'un des composants les plus importants des exopolysaccharides constituant la matrice du biofilm était le polymère polysaccharidique poly- β -1,6-N acétylglucosamine (PNAG) qui est crucial pour maintenir l'intégrité du biofilm chez *A. baumannii* sous limitation nutritionnelle et autres stress environnementaux [30]. Comme mentionné ci-dessus, la protéine de membrane externe *OmpA* (38 kDa) joue un rôle important dans la fixation du pathogène aux cellules humaines et aux filaments de *Candida*, ainsi que dans le développement du biofilm sur plastique. Un autre facteur impliqué dans la formation du biofilm chez *A. baumannii* sur les surfaces abiotiques est représenté par la molécule 3-hydroxy-C12-HSL, codée par le gène *abaI* auto inducteur synthase [98].

I.5. Épidémiologie

I.5.1. Habitat

Bien que la plupart des espèces de *Acinetobacter* soient ubiquitaires (sol, eau, végétaux, hommes), ce germe n'a pas de réservoir naturel connu en dehors de l'hôpital [107]. Lors d'épidémies hospitalières, ce germe est retrouvé dans l'environnement clinique immédiat du malade (appareils de ventilation, lit, matelas, tables...) et dans l'environnement humide (siphons de lavabo, linge humide...) ainsi que sur les mains des soignants. En effet, ce germe possède une

capacité de survie prolongée dans l'environnement, il résiste longtemps dans des conditions environnementales variées, et résiste bien à la dessiccation [135].

I.5.2. Mode de transmission

La transmission de *Acinetobacter* est essentiellement manuportée par l'intermédiaire du personnel hospitalier au contact de sujets porteurs [73, 94]. Ainsi, la multiplication des actes de soins et également l'utilisation de dispositifs invasifs sont des facteurs de risque de transmission de cette bactérie [59].

I.5.3. Persistance dans le milieu hospitalier

I.5.3.1. Survie sur les surfaces sèches

La contamination de l'environnement a été démontrée dans plusieurs épidémies et plusieurs expériences ont montré que *A. baumannii* peut survivre sur de multiples surfaces abiotiques, y compris le plastique, l'inox, la céramique, le caoutchouc et le verre. Certaines souches épidémiques ont même pu être isolées à partir d'un support de lit 9 jours après que le patient infecté soit déclaré sortant. Le mécanisme essentiel de la persistance de *A. baumannii* sur les surfaces tels que les équipements médicaux et les surfaces de l'environnement est la formation d'un biofilm. Une étude a montré que les souches formant des biofilms survivaient plus longtemps que les souches ne formant pas de biofilm (36 jours contre 15 jours) [48].

I.5.3.2. Adhésion aux cellules épithéliales humaines

Cette espèce est capable de coloniser la peau, en réalisant une adhérence aux cellules hôtes qui est la première étape essentielle dans la colonisation. Plusieurs études ont montré sa capacité à adhérer aux cellules épithéliales. *A. baumannii* peut adhérer et se répliquer sur la couche cornée jusqu'à 72 heures sans envahir l'épiderme et sans induire une forte réponse inflammatoire. La protéine associée au biofilm (BAP) joue comme pour les surfaces abiotiques un rôle important dans l'adhésion aux cellules épithéliales, les protégeant ainsi de la phagocytose en affectant l'hydrophobicité de la surface cellulaire. Des études ont démontrés

qu'une désinfection du corps entier à base de la chlorhexidine permettrait une éradication complète de *A. baumannii* de la surface cutanée [13, 40, 49].

I.5.3.3. Croissance dans des conditions limitées en fer

Le fer est un micronutriment qui est étroitement lié à des biomolécules telles que l'hème. Par conséquent, le système d'acquisition de fer est un facteur important de virulence des pathogènes. Ce germe sécrète une variété de substances impliquées dans l'acquisition du fer, y compris le sidérophore acinetobactin qui est un agent chélateur du fer à affinité élevée qui peut rivaliser avec les cellules hôtes [144]. Par conséquent, *A. baumannii* peut croître dans des conditions très limitées en fer ce qui favorise la colonisation de l'hôte.

I.5.4. Facteurs de risque d'acquisition d'un *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (AbMR)

Le facteur de risque le plus souvent retrouvé est une précédente exposition aux antibiotiques. Les carbapénèmes et les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) sont les plus souvent impliqués, puis les fluoroquinolones, les aminosides et le métronidazole. Le second facteur de risque le plus souvent retrouvé est la ventilation mécanique. Les autres facteurs de risque retrouvés sont la durée d'hospitalisation, la sévérité de la pathologie, le sexe masculin, certaines interventions thérapeutiques comme la trachéostomie, l'hydrothérapie, la transfusion, la présence de cathéter veineux centraux (CVC)..., par ailleurs, l'exposition à d'autres patients infectés a été retrouvée comme facteur de risque mais ce critère n'a été évalué que dans une minorité d'études [54]. Une propagation aérienne de *Acinetobacter* spp. dans les services hospitaliers a été suspectée lors de la survenue d'épidémies à répétition après désinfection incomplète des surfaces sèches contaminées [7, 20]. La résistance aux antibiotiques est étroitement liée à un environnement sélectif tel que les services de réanimation où les micro-organismes sont confrontés à une longue durée d'exposition aux antimicrobiens. L'augmentation récemment observée de

souches résistantes aux carbapénèmes est associée presque exclusivement à la survenue de foyers épidémiques nosocomiaux [7].

I.6. Pouvoir pathogène

Un nombre limité de *Acinetobacter* semble être impliqué en pathologie humaine, en particulier les espèces de *A. baumannii*, *A. pittii* et *A. nosocomialis*. D'autres espèces sont rarement isolées chez les patients, il s'agit de *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, ou encore de *A. lwoffii*, mais leur rôle pathogène est discutable [73].

I.6.1 Physiopathologie

Les infections les plus importantes, avec le taux de mortalité le plus élevé, sont les pneumopathies associées à la ventilation pulmonaire et les infections du torrent circulatoire (septicémie ou bactériémie) liées aux cathéters [43]. Les infections sont plus communes aux patients souffrant d'une maladie sous-jacente où qui ont subi une intervention chirurgicale majeure. Ce germe peut facilement pénétrer le corps par : blessure ouverte, cathéters intraveineux et la ventilation mécanique. Ces infections sont particulièrement associées à une longue période d'hospitalisation [107]. Elles sont plus répandues chez le genre masculin et sont combinées à la vieillesse, l'alcoolisme, l'état du fumeur (exemple du gros fumeur), le diabète sucré, la BPCO et les maladies rénales. Un phénomène relativement récent est l'association de *A. baumannii* avec des infections consécutives aux blessures dans les zones de conflit, par exemple Iraq et Afghanistan [72]. Ces infections sont aussi retrouvées à la suite des catastrophes naturelles tel que le tremblement de terre de Marmara en Turquie [101]. Toutefois, ces épidémies à *A. baumannii* peuvent être le reflet de l'extrême pression que les unités d'urgence des hôpitaux induisent, plutôt que toute association causale directe. Cette pression de sélection entraîne des échecs dans la prévention des infections et la propagation consécutive de ces épidémies. Des débats subsistent sur la sévérité des infections à *A. baumannii*, avec l'attribution d'un taux de

mortalité variable, en moyenne, de 8% à 35%, selon la souche et le type d'infection [53]. Selon la souche, *A. Baumannii* pourraient être doté d'un potentiel pathogénie différente, démontré par deux études utilisant la souris comme modèle d'étude d'une pneumopathie. Une souche MDR isolée dans les hémocultures chez des patients avec une pneumopathie nosocomiale a montré une mortalité de 80% chez les souris, contrairement à 13% de mortalité pour une souche causant la méningite, alors qu'une souche appartenant au clone international 1 et un isolat sporadique était plus virulente qu'une souche appartenant au clone international 3 et le type de souche [39].

I.6.2. Manifestation clinique des infections à *Acinetobacter baumannii*

I.6.2.1. Les pneumopathies

Ces pneumopathies sont avant tout d'origine nosocomiale, le plus souvent acquises sous ventilation assistée. Les pneumopathies communautaires représentent une entité clinique à part [130].

I.6.2.1.1. Pneumopathies nosocomiales

Les pneumopathies nosocomiales représentent la deuxième cause de mortalité liées aux infections associées aux soins (20 %). Elles concernent 0,5 à 1 % des patients hospitalisés et le risque est multiplié de 3 à 10 chez les patients intubés-ventilés. Les pneumopathies nosocomiales représentent la première cause de décès par infection nosocomiale. Le diagnostic de pneumopathie acquise sous ventilation assistée (PAV) reste difficile, il n'existe pas de gold standard. On distingue les pneumopathies précoces (acquises avant le cinquième jour d'hospitalisation), le plus souvent dues aux germes commensaux des voies respiratoires supérieures, des pneumopathies tardives (acquises après le cinquième jour d'hospitalisation) où les germes hospitaliers et multi-résistants comme *A. baumannii* sont plus fréquemment identifiés. Le diagnostic s'effectue devant une combinaison de signes cliniques et paracliniques. Le Clinical pulmonary infection score (CPIS) est un outil développé pour aider les cliniciens

à réaliser le diagnostic de PAV [143]. Il se calcule en assignant des points à six signes et symptômes de pneumopathie : hyperthermie, hyperleucocytose, aggravation des expectorations ou sécrétions trachéales, modifications de l'image radiologique (nouvel infiltrat), aggravation de l'état d'oxygénation, signes cliniques de consolidation. Au moins trois des six critères cliniques inclus dans le CPIS soient présents pour poser un diagnostic de PAV. La survenue d'une pneumopathie sous ventilation assistée augmente la durée de séjour en réanimation et est associée à un excès de mortalité. Cette mortalité attribuable varie de 5 à 50 % selon les études, du fait des difficultés diagnostiques des pneumopathies [52]. Cette mortalité attribuable était d'autant plus élevée que la pneumopathie était due aux bactéries du genre *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* : 27 % de mortalité attribuable quelle que soit la bactérie en cause versus 43 % pour les pneumopathies dues à *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* [52].

I.6.2.1.2. Pneumopathies communautaires

Les pneumopathies communautaires à *A. baumannii* sont connues depuis une vingtaine d'années et restent des infections rares ; elles représentent 0,1 % de l'ensemble des pneumopathies communautaires. Les principaux facteurs de risque identifiés dans pratiquement toutes les séries publiées sont le tabagisme, l'alcoolisme, la présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, et le diabète ou d'autres co-morbidités comme la cirrhose et les pathologies néoplasiques. Également les patients atteints sont en général plutôt jeunes (âge médian < 60 ans) et de sexe masculin et en saison chaude. Il s'agit généralement d'infections graves et souvent de diagnostic tardif. Elles sont plus souvent accompagnées de bactériémies, d'un syndrome de défaillance multiviscérale, et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), comparées aux pneumopathies acquises en milieu hospitalier. La mortalité associée est toujours très élevée, en général autour de 60 %. Une thrombopénie < 120 G/L, la survenue d'une bactériémie associée et la présence d'une CIVD ont été identifiés comme

des facteurs associés à la mortalité [102].

I.6.2.2. Bactériémies

A. baumannii est au 10ème rang des pathogènes retrouvés dans les bactériémies nosocomiales monomicrobiennes. Ces bactériémies étaient plus fréquemment identifiées en réanimation comparé aux services conventionnels. Elles se placent ainsi au troisième rang en termes de mortalité en réanimation, après *P. aeruginosa* et *Candida* spp. Les bactériémies à *A. baumannii* surviennent tardivement au cours de l'hospitalisation, en moyenne 26 jours après l'admission. Il est alors difficile de savoir si le taux élevé de mortalité est lié au type de bactérie en cause ou bien aux pathologies sous-jacentes [138].

I.6.2.3. Infections de la peau et des tissus mous

Cette espèce est fréquemment isolée d'infections de la peau et des tissus mous ou d'infections ostéo-articulaires consécutives à des blessures de guerre observées chez des soldats présentes en Irak ou en Afghanistan [50, 120]. Il était le pathogène le plus fréquemment isolé (32,5 % des cas) dans une évaluation portant sur les victimes de combat avec fracture ouverte du tibia. En dehors du contexte militaire, il existe également des publications de cas mettant en cause cette bactérie comme agent étiologique de graves infections de la peau et des tissus mous [23, 50].

I.6.2.4. Les infections du tractus urinaires

Ce germe est une cause très occasionnelle d'infections du tractus urinaire (ITU) avec 1,6 % d'ITU acquises en soins intensifs. Classiquement, cette bactérie est retrouvée en présence d'un cathéter urinaire. Ici, la colonisation est aussi fréquente et la différentiation avec l'infection est souvent délicate [60].

I.6.2.5. Méningites post chirurgicale

L'épidémiologie microbienne des méningites nosocomiales évolue vers l'implication de plus en plus fréquente de bactéries à Gram négatif, il n'est donc pas surprenant que *A. baumannii* multirésistant soit parmi les agents pathogènes

impliqués. Le patient typique est celui ayant subi une intervention neurochirurgicale avec pose de drain ventriculaire externe [103].

I.7. Diagnostic biologique de *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter est facilement isolé sur des milieux de culture standard, mais la différenciation des espèces basée sur le phénotype seul est difficile, conduisant à l'appellation du complexe *A. Calcoaceticus-baumannii*. L'identification est basée sur les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques par les méthodes automatisées ou par galeries API NE pour les Bacilles à Gram négatif non fermentaires.

Des méthodes récentes basées sur la spectrométrie de masse ou des méthodes moléculaires par PCR permettent d'identifier rapidement les mécanismes de résistance aux antimicrobiens et préciser les clones spécifiques des espèces du genre *Acinetobacter* et peuvent permettre la sélection rapide d'un traitement approprié et la mise en œuvre des efforts ciblés de lutte contre les infections.

I.8. Éléments de thérapies

Le genre *Acinetobacter* est naturellement résistant à la pénicilline G. Au fil des années, cette bactérie a développé de très nombreux mécanismes de résistance pouvant s'associer entre eux. Les carbapénèmes (imipénème, méropénème, doripénème) sont la base du traitement des infections à *A. baumannii*. Bien que la majorité des isolats cliniques soient encore sensibles aux carbapénèmes, de nombreux établissements à travers le monde sont confrontés à des souches multirésistantes voire pandrug-résistantes. Du fait des difficultés actuelles à l'élaboration de nouvelles molécules actives sur les bactéries à Gram négatif multirésistantes, les associations d'antibiotiques incluant parfois des antibiotiques anciens sont en cours d'évaluation comme nouvelles stratégies pour surmonter ces résistances. Ainsi il n'existe pas actuellement de consensus sur le traitement

de ces infections. Certains antibiotiques, en monothérapie ou en association, sont proposés pour le traitement selon les données obtenues *in vitro*. Cinq classes d'antibiotiques sont possiblement actives : les inhibiteurs de bêta-lactamases, les carbapénèmes, la tigécycline, les aminoglycosides et les polymyxines [130]. Le sulbactam est un inhibiteur de bêta-lactamase ayant *in vitro* une activité bactéricide intrinsèque contre de nombreuses souches du genre *Acinetobacter* multirésistantes. Cette molécule a montré son efficacité dans des infections dues à des souches de *A. baumannii* modérément résistantes à l'imipénème. Dans ce contexte, l'association ampicilline-sulbactam a été proposée comme un traitement efficace et peu coûteux [12, 100]. Cependant, des études ont montré une diminution de l'activité du sulbactam contre certaines souches de *A. baumannii*, résistantes aux carbapénèmes [77]. Il convient donc avant de l'utiliser de tester sa concentration minimale inhibitrice (CMI). Avant l'arrivée sur le marché de la tigécycline, le méropénème ou l'imipénème associé au sulbactam était considéré comme une bonne option vis-à-vis des *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes. Malheureusement, certaines souches cliniques ne répondent pas bien à cette association [130].

La tigécycline, premier antibiotique de la classe des glycylcyclines, est considérée comme une alternative vis-à-vis de *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes même si son action bactériostatique et le risque de survenue de superinfections (surtout lors d'une monothérapie) par des pathogènes ayant une résistance intrinsèque à la tigécycline sont des préoccupations importantes quant à son efficacité clinique. Ainsi cette molécule s'avère être un précieux allié dans le traitement des infections dues aux souches résistantes aux carbapénèmes [116]. La tobramycine et la rifampicine ont montré de bons résultats vis-à-vis des souches intermédiaires ou faiblement résistantes [65].

La colistine (ou polymyxine E) a une bonne activité *in vitro* vis-à-vis de la plupart des bactéries à Gram négatif. Cependant la colistine IV montre une efficacité

considérable qui dépend de la dose quotidienne et du site de l'infection. L'effet indésirable du traitement est une néphrotoxicité dans 10%. La colistine peut aussi être administrée sans risque par inhalation chez des patients souffrant de pneumopathie nosocomiale ou bien en intrathécale chez des patients atteints de méningite [55]. Une meilleure compréhension des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la colistine est une urgence afin de déterminer les schémas posologiques optimaux que ce soit en monothérapie ou en association. La rifampicine seule ou associée à l'imipénème ou au sulbactam a prouvé son efficacité dans le traitement de la pneumopathie murine induite par des souches de *A. baumannii* pan résistant. L'association colistine-rifampicine est efficace pour le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation causées par des souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes avec une résistance de bas niveau à la rifampicine (CMI \leq 16 mg/L) [124].

II. β -LACTAMINES, CLASSIFICATION ET MODES D'ACTION

II.1. Définition

Les β -lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leur indication en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Cette famille, qui regroupe les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames, est caractérisée par la présence constante du cycle β -lactame associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits. La grande variété de leur mode d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations [27].

II.2. Classification et mode d'action

Il s'agit d'une famille qui comprend 5 groupes majeurs : les pénames, les pénèmes, les oxapénames, les céphèmes et les monobactames.

II.2.1. Les pénames

Ce groupe d'antibiotiques se subdivise en plusieurs sous-groupes qui sont représentés au niveau du tableau II [57].

Tableau II : Classification sommaire des pénames [57].

Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Pénicilline G et ses dérivés	Parentérales : -Benzyl Pénicilline (péni G) -Benzyl Pénicillineprocaine - Bénéthaminebenzylpénicilline -Benzathine- benzyl Pénicilline Orales : - Phénoxy méthyle pénicilline (pénicilline V) - Clométocilline	Cocci à Gram + : Streptocoques (groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles. Cocci à Gram- : Neisseria (surtout méningocoque). Bacilles à Gram+: <i>Corynebacterium diphtheriae,</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> , Anaérobies.....	Paroi bactérienne, par toxicité sélective : Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines le liant la pénicilline (PLP). Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycolasique.
Pénicillines M (antistaphylococciques)	- Méthicilline - Oxacilline - Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline.....	Staphylocoque producteur de pénicillinase. Staphylocoque MRSA- (sensibles à l'Oxacilline)	L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques responsables de la structure réticulée de la paroi.
Aminopénicillines (pénicillines à large spectre)	- Ampicilline - Dérivés de l'ampicilline : Bacampicilline, Métampicilline Pivampicilline, Pivampicilline - Amoxicilline, Epicilline	-Entérobactéries sauf : <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> et <i>Proteus</i> indole+. - <i>Neisseria</i>	On obtient ainsi des formes bizaroides (rondes ou filamenteuses) qui aboutissent à la lyse bactérienne.

Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carboxy-pénicillines	- Carbénicilline, Ticarcilline	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). -Bacilles à Gram-résistants à l'ampicilline. -Entérobactéries productrices de céphalosporinases : <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> indole+.	
Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines)	- Azlocilline - Mezlocilline - Pipéracilline	Entérobactéries productrices de céphalosporinases. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	
Amidino-pénicillines	- Mécillinam - Pivmécillinam	Actifs uniquement sur les	

Pénicillines sulfones : Ampicilline + Sulbactam	bacilles à Gram-, Pas d'action sur les Cocci à Gram+.
inhibiteurs de β -lactamases utilisées en association avec une β -lactamine	Bactéries à Gram- fermentaires Bactéries à Gram- oxydatifs

II.2.2. Céphèmès

En général les céphèmès, céphamycines et oxacéphèmès, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations, représentés sur le (tableau III) [57].

Tableau III : Classification sommaire des céphèmés [57].

Générations	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Céphalosporines de 1^{ère} génération	Injectables, instables métaboliquement Céfalotine, Céfacétrile, Céfapirine Injectables, stables métaboliquement Céfaloridine, Céfazoline Céphalosporines orales : Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor	-Staphylocoque MRSA- -Streptocoques (sauf entérocoques) - <i>Haemophilus Influenzae</i> - Certains bacilles à Gram- - (<i>E.coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , salmonelles.....) -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir pénames)
Céphalosporines de 2^{ème} génération	Injectables Céfoxitine (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole	-Staphylocoque MRSA Streptocoques groupe A - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>H. influenzae</i> -Bacilles à Gram- -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
Céphalosporines de 3^{ème} génération	Injectables Céfotaxime, Céftizoxime, Céftriaxone, Latamoxef (Oxacephem),	-Bacilles à Gram- -Cocci à Gram+: Pneumocoque, streptocoque (sauf entérocoque) -Cocci à Gram -	

	Ceftazidime Cefménoxime, Cefsulodine, Cefpirone	-Certains sont actifs sur <i>Pseudomonas</i> (Ceftazidime).
	Orales: Céfixime	
Générations	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité
Céphalosporines de 4^{ème} génération	Cefpirome, Cefepime,	
Céphalosporines de 5^{ème} génération	Ceftaroline, ceftobiprole	La Ceftaroline est sous une licence <u>Takeda</u> . Des études in vitro montrent qu'elle a un spectre similaire à celui du <u>ceftobiprole</u> , la seule autre céphalosporine de cinquième génération à ce jour, bien qu'aucun essai clinique ceftaroline v. ceftobiprole n'ait été mené. Actuellement, ceftaroline et ceftobiprole sont dans une sous-classe sans nom de céphalosporines pour le <u>Clinical and Laboratory Standards Institute</u> (CLSI)
Autres	Céfopérazone,	<i>Pseudomonas</i> , Coccis à
Céphalosporines	Céfotiam, Céfotétan (céphamycine), Cefsulodine	Gram-, entérobactéries.

II.2.3. Carbapénèmes, oxapénèmes et monobactames

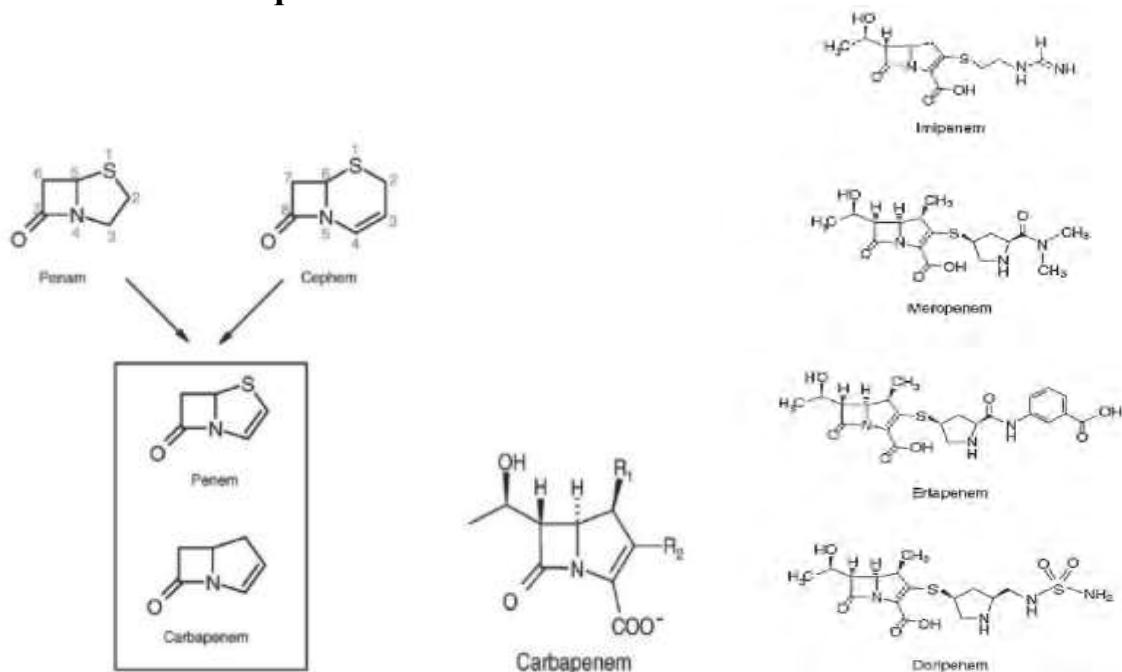
Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif représentés dans le tableau IV [57]. Les carbapénèmes sont considérés comme jouant un rôle essentiel dans la thérapie antimicrobienne à l'échelle mondiale. Concernant l'activité antibactérienne, ils présentent le spectre le plus large parmi les bêta-lactamines. Par conséquent, les carbapénèmes sont souvent administrés comme antibiotiques de dernier recours ou agents de dernière ligne à des patients gravement malades dans le cadre du traitement de diverses infections.

Tableau IV : Classification sommaire des carbapénèmes, oxapénèmes et monobactames [57].

Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carbapénèmes	Imipénème, Méropénème Ertapénème, Faropenem	Bactéries à Gram- y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action
Oxapénèmes ou clavams (acide clavulanique)	Amoxicilline+Acide clavulanique Ticarcilline + Acide clavulanique	Bactéries à Gram fermentaires	des autres β -actamines
inhibiteurs de β -lactamases utilisés en association avec une β -lactamine		Bactéries à Gram- oxydatifs	(voir Pénames)
Monobactames	- Aztréonam	Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	

II.2.3.1. Chimie des carbapénèmes

A-Formule chimique



A : structure générale.

B : structures chimiques

Figure 3: Structures des carbapénèmes [142].

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines par la présence de carbone au lieu de soufre en position C-1 et la possession d'une double liaison entre C-2 et C-3 dans un anneau à cinq membres. Par rapport aux pénicillines et aux céphalosporines, ils possèdent un substituant trans-alpha-1-hydroxyéthyle en position 6, ce qui leur confère une grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases. Le premier carbapénème décrit était la thiénamycine, cependant, la nature instable de ce composé a entraîné le développement d'un N-formimidoyl un dérivé nommé imipénème. Néanmoins, l'imipénème ainsi que le panipénème sont dégradés dans les bordures en brosse des tubules rénaux par la déhydropeptidase-1 (DHP-1), ce qui oblige à administrer conjointement de la cilastatine ou du bêtamipron, respectivement [142]. Les carbapénèmes suivants, tels que méropénème,

ertapénème, biapénème et doripénème, en raison de la présence d'un groupe méthyle en position 1-bêta, ne sont pas affectés par l'inhibition du DHP-1.

Le méropénème, en tant que dérivé de la thiénamycine, a un substituant pyrrolidinyle en position 2, qui est censé fournir une activité accrue chez les bactéries à Gram négatif. Le doripénème est un 1-bêta-méthylcarbapénème synthétique, qui se distingue du méropénème par la présence d'un groupe sufamoylaminométhyle. Cette modification augmente l'activité du doripénème à l'égard des bacilles à Gram négatif non fermentaires [104, 142]. L'ertapénème est un autre carbapénème, introduit en 2001. Ce bêta-lactame à large spectre se distingue structurellement du méropénème par un groupe acide benzoïque méta-substitué en position 2.

En conséquence, l'augmentation du poids moléculaire et la lipophilie de la molécule ont été observés. Les modifications structurelles de la molécule ont également entraîné l'augmentation de la demi-vie et la diminution de la perméabilité par la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatif [141].

II.2.3.2. Mode d'action

Le mode d'action des carbapénèmes ainsi que les autres bêta-lactamines est associé à la structure et à la biosynthèse de la paroi cellulaire [137]. Les carbapénèmes pénètrent dans les bactéries à Gram négatif via les protéines de la membrane externe (porines), traversent l'espace périplasmique et acétylent les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Les PLPs sont décrits comme enzymes (peptidases ou transglycosylases) responsables de la formation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire bactérienne. Par conséquent, l'activité bactéricide des carbapénèmes est associée à la liaison au PLPs et, par conséquent, l'inhibition de la réticulation des peptides et d'autres réactions à la peptidase. La liaison du PLP au carbapénème entraîne l'affaiblissement du peptidoglycane et peut entraîner l'éclatement de la cellule en raison de la pression osmotique. En outre, l'une des

caractéristiques essentielles des carbapénèmes est la capacité de se lier à de multiples PLPs différentes.

L'imipénème se lie favorablement au PLP2 et au PBP1, l'affinité avec le PLP3 est faible. L'affinité du méropénème pour les différents PLP diffère entre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram négatif, il se lie préférentiellement aux PLP 2, 3 et 4, et présente une forte affinité avec les PLP 1a et 1b.

L'ertapénème se lie principalement au PLP2 de *E. coli* plutôt qu'au PLP3, et présente une bonne affinité pour les PLP1a, 1b, 4 et 5.

Le doripénème a une forte affinité pour les différents PLPs que manifestent de nombreuses espèces bactériennes. Ce carbapénème présente une grande affinité pour le PLP2 et le PLP3 chez *P. aeruginosa* et pour le PLP2 chez *E. coli*. Elle est également considérée comme ayant une activité antipseudomonale accrue par rapport à l'imipénème. Compte tenu du rôle du PLP dans le mécanisme d'action des carbapénèmes, il y a peu connu de ce processus dans *A. baumannii* [104].

II.2.3.3. Activité antibactérienne

Les carbapénèmes sont des antibiotiques à large spectre actifs contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, y compris les aérobies et les anaérobies. En revanche, aucun des carbapénèmes n'est cliniquement efficace contre *Enterococcus faecium* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

En général, l'imipénème, le panipénème et le doripénème sont de puissants antibiotiques actifs contre les bactéries à Gram positif, tandis que le méropénème, le biapénème, l'ertapénème et le doripénème sont légèrement plus efficace contre les organismes à Gram négatif. Compte tenu de l'activité du carbapénème contre *A. baumannii*, il a été démontré que l'imipénème et le doripénème sont plus puissants que le méropénème. En outre, les valeurs des CMI du doripénème sont inférieures à celles présentées par imipénème et méropénème. Les études concernant l'analyse des valeurs de CMI₉₀ des carbapénèmes chez *Acinetobacter*

spp. ont révélé une CMI₉₀ plus de huit fois supérieure pour l'ertapénème, par rapport aux autres carbapénèmes [104, 141, 142].

III. Résistances aux β -lactamines

La résistance bactérienne est la faculté pour une bactérie de supporter sans dommage, une concentration d'antibiotique supérieure à celle que l'on peut obtenir dans l'organisme [33].

III.1. Définitions générales

III.1.1. La colonisation bactérienne

La colonisation est la présence de BMR dans un site de l'organisme où l'espèce est souvent présente mais non multi-résistante, ou absente, sans induction des symptômes. Dans le cas d'une colonisation, il n'y a pas de réaction inflammatoire et la réponse immunitaire spécifique est absente ou modérée [86].

III.1.2. Infection bactérienne

Une infection est l'invasion et le développement de microorganismes dans un organisme vivant, au détriment de ce dernier. Pour causer une infection certains microbes, dits pathogènes, possèdent des facteurs de virulences leur permettant de se multiplier dans l'hôte qu'ils infectent [70].

III.1.3. Résistance clinique

C'est l'expression habituelle de la résistance *in vivo* par l'échec thérapeutique. La corrélation entre la réponse *in vitro* obtenue avec l'antibiogramme et celle *in vivo* n'est pas possible sans l'expérience clinique. Il y a souvent résistance clinique lors du traitement d'une pneumopathie par une pénicilline à large spectre. Cet exemple est, par ailleurs, symbolique de la lecture interprétative, compte tenu de la présence d'un mécanisme de résistance naturel en relation avec un effet inoculum [33].

III.1.4. La pression de sélection

De façon plus explicite, il s'agit en fait d'un concept très général qui fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. Il est généralement admis que la pression de sélection antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et à la diffusion d'une bactérie résistante ; dans un environnement dépourvu d'antibiotiques, la bactérie résistante ne peut survivre [63].

III.2. Multi-résistance bactérienne

III.2.1. Bactérie multi-résistante

III.2.1.1. Définition

Une bactérie multi-résistante (BMR) aux antibiotiques se définit comme une bactérie qui n'est sensible qu'à un petit nombre de molécules utilisables en thérapeutique du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques [86].

Différentes terminologies des résistances : “multidrug resistant” (MDR), “extensive drug resistant” (XDR), et “pan-drug resistant” (PDR) ont été utilisés pour *Acinetobacter* avec diverses définitions pour décrire le degré de résistance aux antimicrobiens. Cette catégorisation aide à définir l'ampleur de la résistance et la thérapie antibiotique d'une manière claire et rationnelle [91].

MDR *Acinetobacter* spp. peut se référer étant résistant à un minimum trois classes d'antibiotiques : pénicilline, céphalosporine ou fluoroquinolone et aminoglycoside [74].

Une autre définition de la multirésistance est lorsqu'il y'a résistance à plus de deux des cinq classes d'antibiotiques suivants : anti-pseudomonal, céphalosporines (ceftazidime ou céfémipe), carbapénèmes (imipénème ou méropénème), ampicilline-sulbactam, fluoroquinolones (ciprofloxacine ou

lévofloxacine) et aminoglycosides (gentamicine, tobramycine, ou amikacine) [107].

- **XDR *A. baumannii*** se définiront comme les souches MDR de *A. baumannii* qui montrent une résistance supplémentaire aux carbapénèmes.
- **PDR *Acinetobacter* spp.** est un terme donné à XDR *Acinetobacter* spp. qui est aussi résistant aux polymyxines et aux tigécyclines [91].

III.2.2. Émergence des souches de *Acinetobacter baumannii* multi-résistantes

III.2.2.1. Problèmes liés à l'émergence des souches multi-résistantes

Les bactéries résistantes aux antibiotiques posent quotidiennement des difficultés dans les hôpitaux. Le mésusage des antibiotiques peut entraîner la contamination de patients par des bactéries résistantes aux antibiotiques, tel que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et des bacilles à Gram négatif multi résistantes comme les entérobactéries et les bactéries non fermentaires (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*) productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de carbapénèmases [123]. L'émergence, la sélection et la propagation des bactéries résistantes représentent une menace pour la sécurité des patients dans les hôpitaux pour les raisons suivantes :

- la résistance aux antibiotiques entraîne un allongement du délai d'administration d'un traitement antibiotique approprié et une limitation de la thérapie disponible,
- les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques entraînent une augmentation de la morbidité, de la mortalité et de la durée du séjour hospitalier,
- une thérapie antibiotique inefficace ou retardée chez les patients avec infections graves entraîne une dégradation de l'état de santé, voire le décès de ces patients
- il y a très peu d'agents antibactériens avec de nouveaux mécanismes d'action en cours de développement prêts à relever le défi de la multirésistance. Il y a un manque particulier de nouveaux agents pour traiter les infections dues à des

bactéries à Gram négatif multirésistantes.

III.2.2.2. Lien entre mésusages des antibiotiques et bactéries multi-résistantes

Les prescriptions d'antibiotiques dans les établissements de santé peuvent être inappropriées. Le mésusage des antibiotiques dans les hôpitaux est l'un des principaux facteurs de développement de la résistance aux antibiotiques. Le mésusage peut correspondre à l'une des situations ci-dessous [64] :

- Antibiotiques prescrits inutilement ;
- Mise en route tardive du traitement antibiotique chez les patients présentant une infection sévère ;
- Spectre de l'antibiothérapie trop étroit ou trop large ;
- Posologie (dose et rythme d'administration) d'antibiotiques trop faible ou trop élevée par rapport à ce qui est indiqué pour le patient ;
- Durée du traitement antibiotique trop courte ou trop longue ;
- Traitement antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique ;
- Traitement antibiotique non réévalué après 24 à 72 heures.

III.3. Mécanismes de résistances aux bêta-lactamines

III.3.1. Les phénotypes de résistance

Les antibiotiques « marqueurs de résistance » lors de la réalisation d'un antibiogramme, permet de mettre en évidence un mécanisme génétique et biochimique de résistance. L'interprétation de l'antibiogramme consiste, sur la base de ces mécanismes, à déduire à quelles autres molécules la bactérie testée est résistante : c'est l'établissement du phénotype de résistance caractérisé dans le tableau V [41].

Tableau V : Phénotypes de résistance de *A. baumannii* vis-à-vis des bêta-lactamines [41].

Antibiotique	Phénotype 1	Phénotype 2	Phénotype 3	Phénotype 4	Phénotype 5	Phénotype 6
	« sauvage »	Pénicillinase	Céphalosporinase	2 + 3	Carbapénème R	BLSE*
Ampicilline	S/I/R	R	R	R	R	R
Amoxi-Clavulanate	S/I/R	S/I/R	R	R	R	I/R
Ticarcilline	S	R	S/I	R	R	R
Ticar-Clavulanate	S	S/I/R	S/I	R	R	I/R
Pipéracilline	S	R	R	R	R	R
Pipéra-Tazobactam	S	S/I/R	S/I	I/R	R	I/R
Céphotaxime	S	S	R	R	R	R
Ceftazidime	S	S	I/R	I/R	R	R
Céfèpime	S	S	I/R	I/R	R	R
Imipénème	S	S	S	S	I/R	S
Méropénème	S	S	S	S	I/R	S
Aztreonam	S	S/I	R	R	I/R	R

III.3.2. Mécanismes de résistance naturelle

III.3.2.1. Définition

La résistance naturelle est celle que développe un agent infectieux contre un antibiotique donné sans jamais avoir été en contact avec celui-ci. Il s'agit alors d'un marqueur d'identification de la bactérie [84]. L'espèce de *A. baumannii* est naturellement résistante à la pénicilline G, à l'ertapénème, à la fosfomycine, au triméthoprime, à l'acide pipémidique, à la norfloxacine (pas à l'acide nalidixique), aux furanes et, est peu sensible à l'aztréonam [22, 41].

III.3.2.2. Mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistances naturelles aux antibiotiques sont généralement classés en deux catégories: Mécanismes enzymatiques et mécanismes non enzymatiques.

III.3.2.2.1. Mécanismes enzymatiques

L'espèce de *A. baumannii*, était décrit comme étant sensible à tous les antibiotiques alors commercialisés à l'exception de la pénicilline G. L'analyse du génome de cette bactérie a modifié le point de vue du bactériologue. En effet, elle possède dans son génome un gène codant pour la production d'une bêta-lactamase de type céphalosporinase. Bien qu'il y ait eu des controverses, à la différence des espèces d'entérobactéries du groupe 3 et de *P. aeruginosa*, cette enzyme n'est pas inductible en raison de l'absence d'un régulateur en amont du gène *bla_{ampC}* [16]. Plusieurs types de céphalosporinases ont été caractérisés chez *A. baumannii*. Elles sont maintenant appelées ADC (*Acinetobacter*-derived cephalosporinase) et sont à l'origine de la résistance aux aminopénicillines, à la céfalotine et la céfoxidine chez l'espèce *baumannii*. Comme les autres enzymes de la classe C, elle n'est pas sensible aux inhibiteurs de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique. Outre cette céphalosporinase, elle possède un gène codant une enzyme de classe D ou oxacillinase chromosomique naturelle OXA-51, identifiée comme ubiquitaire et utilisée comme marqueur d'identification d'espèce. Il existe des variants de OXA-51 comme OXA-69 et OXA-66. Le rôle de ces enzymes dans l'expression de la résistance aux antibiotiques est aujourd'hui très faible voire inexistant [67].

III.3.2.2.2. Mécanismes non enzymatiques

Elle dispose comme *P. aeruginosa*, un nombre de porines inférieur à ceux retrouvés chez *E. coli* et, de ce fait, présente une imperméabilité naturelle. Cette imperméabilité est associée à une pompe à efflux appartenant au système RND, Ade/IJK, naturellement active vis-à-vis d'un large spectre d'antibiotiques incluant notamment le chloramphénicol et le triméthoprime mais excluant les aminoglycosides. La présence de cette pompe explique les niveaux de CMI élevés retrouvé chez cette espèce vis-à-vis de nombreux antibiotiques [36].

III.3.3. Mécanismes de résistance acquise

III.3.3.1. Définition

La résistance acquise est la résistance développée par un agent infectieux contre un antibiotiques auquel il était auparavant sensible. Elle ne touche que certaines souches au sein d'une espèce normalement sensible au médicament concerné et constitue un marqueur épidémiologique. La résistance aux antibiotiques résulte soit de mutations chromosomiques, soit de l'intégration de plasmides. Les résistances chromosomiques ne concernent qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques à la fois. Les résistances plasmidiques peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques entraînant une polyrésistance et sont les plus répandues (80 % des résistances acquises). L'accumulation de mécanismes de résistance chez une même souche bactérienne peut conduire à des impasses thérapeutiques [84].

III.3.3.2. Mécanismes enzymatiques

La dégradation enzymatique par les β -lactamases chez *A. baumannii* est divisées en quatre groupes moléculaire : La classe A d'Ambler, la classe B d'Ambler (métallo-enzymes), la classe C β -lactamases, et la classe D de Ambler (oxacillinas).

III.3.3.2.1. Les bêta-lactamases

La résistance aux bêta-lactamines est dominée par la production de bêta-lactamases à la fois chromosomiques ou acquises. Cette bactérie produit d'importants variété d'enzymes (tableau VI). De façon inquiétante, on trouve parmi elles une grande diversité de gènes conférant la résistance aux carbapénèmes. À la diversité des enzymes produites, s'ajoute la diversité des supports génétiques. Pour exemple, le gène *bla_{TEM-92}* a été localisé sur un transposon (*Tn3-like*) le gène *bla_{CTX-M-15}* sur un plasmide et le gène *bla_{VEB-1}* sur un intégrons [47, 95, 121].

III.3.3.2.1.1. Classification

III.3.3.2.1.1.1. Classe A d'Amber

Ces enzymes, hydrolysent en partie, les carbapénèmes avec d'autres β -lactamines. Les β -lactamases à spectre étendu (BLSEs) de la classe A d'Amber ont été décrit chez *A. baumannii*. Beaucoup de BLSE sont identifiées chez *A. baumannii* incluant TEM-92 et 116 en Italie et Hollande respectivement et SHV-12 en Chine et Hollande [71]. Plus loin, vigilance étant actuellement donner à VEB-1 qui circulait dans tous les hôpitaux de France (dissémination clonale) et récemment il a été rencontré en Belgique et en Argentine (VEB-1a), PER-1, en France, Turquie, Belgique et Roumanie, Corée, aux États Unis et PER-2 en Argentina. Les β -lactamases à spectre étroit tel que TEM-1 et TEM-2, sont également prédominants chez *A. baumannii* mais leur importance clinique est limitée en raison de la prédominance d'autres facteurs de résistance [71].

III.3.3.2.1.1.2. Classe B d'Amber

La classification B d'Amber constitue un mécanisme de résistance acquis situé sur le chromosome ou les plasmides qui hydrolysent toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Son site d'action est caractéristique par la présence d'ions métalliques, habituellement du zinc, qui catalyse l'enzyme et le différencie de la classe A et D carbapénèmases. Deux principales métallo- β -lactamases (MBL) ont été rapportés chez *A. baumannii* : "Verona integron-encoded metallo- β -lactamases" (VIM) et "Imipenem hydrolyzing β -lactamase" (IMP). La famille IMP ou VIM a été décrit dans diverses régions du monde, notamment au Japon, en Italie, à Hong Kong et au Corée [108]. Comme les MBL sont généralement situés sur les éléments génétiques mobiles facilement transmissibles parmi les bactéries, ils sont considérés comme une menace importante.

III.3.3.2.1.1.3. Classe C d'Amber

L'espèce *A. baumannii* produit de manière caractéristique une céphalosporinase de type AmpC reconnue comme *Acinetobacter*-derived cephalosporinases (ADCs). Ces enzymes ne diminuent pas l'efficacité des céphalosporines à spectre étendu lorsqu'il s'exprime à bas niveau. Elles hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines à spectre étroit. La présence d'un élément de la séquence d'insertion en amont connu sous le nom de ISAbal(*bla* genes code for class C cephalosporinases) est le principal déterminant régulant la surexpression de l'enzyme AmpC chez *A. baumannii*. Cependant cefépime et carbapénèmes semblent être résistant à l'hydrolyse initiée par ces enzymes [91]. Il a été trouvé qu'environ 28 gènes *bla* _{ADC} ont été trouvés et sont listés dans une banque de gènes [112].

III.3.3.2.1.1.4. Classe D de Amber

Les carbapénèmases de classes D (OXA), autres β -lactamases naturelles chez *A. baumannii*, sont les principales causes de résistance aux carbapénèmes chez ce microorganisme. Celles-ci ont été décrites dans des régions telles que Ecosse, Espagne, France, Japon, Singapour, Chine, Brésil, Cuba et le Koweït. Les enzymes de class D d'hydrolyse des carbapénèmes (CHDLs) sont constituées de quatre groupes d'enzymes : OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58-like, et OXA-51-like, ont été identifié. L'émergence et la diffusion extensive de OXA-23, 24/40, et OXA-58 carbapénèmases parmi *Acinetobacter spp.* a été reporté en Asie du pacifique. OXA-23 est le premier exemple d'une telle carbapénémase chez *A. baumannii*. Il a été détecté en 1985 dans un isolat clinique en Écosse après l'introduction du carbapénème. Depuis lors, il est désigné sous le terme ARI-1(*Acinetobacter* résistant à l'imipénème-1), qui est une enzyme codée par un plasmide, a été rapporté dans les pays tels que : Angle terre, Brésil, Polynésie, Singapour, Corée et la Chine [91].

Tableau VI : Bêta-lactamases décrites chez *Acinetobacter baumannii* [41].

Bêta-lactamase	Gène	Spectre
Classe A (Sérine β -lactamase)	TEM-1, -2; CARB-5 SCO-1 CTX-M-2, -15; TEM-92 VEB-1, PER-1; SHV-12	R pénicillines + C1G* R toutes bêta-lactamines sauf Céphamycines et carbapénèmes
	GES-11 ; -14 KPC-2,-3,-4,-10	R carbapénèmes et CG3* R toutes les bêta-lactamines
Classe B(Métallo- β -lactamase)	IMP-1,-2,-4,-5,-6,-11 VIM-2,-4 ; SIM-1 ; NDM-2	R toutes les bêta-lactamines sauf aztréonam
Classe C(Sérine β -lactamase)	AmpC + ISAbal	Pas d'expression, non inductible Expression amplifiée de niveau variable, R ampicilline, C1G, C2G* (bas niveau) R C3G, pipera + /ticarcilline (haut niveau)
Classe D (Sérine β -lactamases)		
Groupe I	OXA-21 OXA-23,-27,-49	R ampi-ticar-piperacilline R toutes bêta-lactamines carbapénèmes incluses
Groupe II	OXA-51,-66,-69	Pas d'activité apparente (sauf si ISAbal)
Groupe III	OXA-24,-25,-26,-37, -112	R toutes β -lactamines carbapénèmes Incluses
Groupe IV	OXA-58 OXA-143	R toutes β -lactamines carbapénèmes Incluses R pénicillines +carbapénèmes

*C1G : céphalosporine de 1^{re} génération ; C2G : céphalosporine de 2^e génération ;

C3G : céphalosporines de 3^e génération.

III.3.3.2.1.1. Pénicillinases

Dans les années 80, différentes pénicillinases plasmidiques ont été caractérisées chez *A. baumannii*. Il s'agit principalement de l'enzyme TEM-1, les autres types

moins fréquents étant TEM-2, CARB-5 et SCO-1. Ces enzymes confèrent la résistance aux pénicillines à large spectre (ticarcilline, pipéracilline) et sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam [42, 62, 106, 109].

III.3.3.2.1.2. Hyperproduction de céphalosporinases

Chronologiquement, la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) liée à la surexpression de céphalosporinases chromosomiques est apparue vers la fin des années 80, peu de temps après l'introduction en thérapeutique de ces molécules. La présence d'une séquence d'insertion *ISAbal* en amont du gène *bla_{ampC}* est à l'origine d'une surexpression du gène grâce au rôle de promoteur que joue cette séquence en s'insérant à quelques bases seulement du codon d'initiation du gène [68]. Lorsque la céphalosporinase est surexprimée par ce système, la ceftazidime est inactivée, comme l'ensemble des C3G. La ticarcilline est la pénicilline la plus stable vis-à-vis de ce mécanisme de résistance (tableau VI).

III.3.3.2.1.3. Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

L'acquisition de BLSE conférant une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des carbapénèmes est un phénomène rare chez *Acinetobacter*. Elles sont habituellement d'origine plasmidiques et sont apparues dans les années 90. L'enzyme PER-1 a été largement identifiée dans les souches isolées en Turquie [129]. Comme dans le cas des entérobactéries du groupe 3 ou de *P. aeruginosa*, les images caractéristiques de synergie entre les C3G et les inhibiteurs sont difficiles à observer, voire absentes sur les antibiogrammes. Elles peuvent être objectivées par le rapprochement des disques de C3G et d'inhibiteur et la réalisation de l'antibiogramme sur milieu contenant de la cloxacilline (inhibiteur de céphaloporinases) [22, 41].

III.3.3.2.1.4. Bêta-lactamases conférant la résistance aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes qui a longtemps été liée à l'association d'hyperproduction de céphalosporinases et d'imperméabilité et qui ne concernait qu'un nombre limité de souches a explosé au cours des dernières années. Des

enzymes conférant la résistance acquise aux carbapénèmes ont été caractérisées dans les quatre classes moléculaires de bêta-lactamases [41].

III.3.3.2.1.4.1. Classe A d'Ambler

Différentes enzymes capables d'hydrolyser les carbapénèmes ont pu être identifiées chez *A. baumannii* : c'est le cas des enzymes GES-11, GES-14 ou des enzymes de type KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapénémase) qui comprennent plusieurs variants (KPC-2, -3, -4, -10). Ces dernières sont beaucoup plus rares chez *Acinetobacter* que chez les entérobactéries, en particulier *K. pneumoniae* et sont difficiles à détecter sur l'antibiogramme. Elles sont inhibées par l'acide boronique qui est maintenant accessible aux laboratoires de routine sous forme de disque [115].

III.3.3.2.1.4.2. Les métallo-bêta-lactamases de la classe B

Ils ont la particularité d'inactiver l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception de l'aztréonam. Ces enzymes sont zinc- dépendantes et sont inhibées par l'EDTA mais pas par l'acide clavulanique, ni la cloxacilline. Elles sont retrouvées fréquemment au sein d'intégrons de classe 1. Les métallo-bêta-lactamases se sont diversifiées au sein de l'espèce *A. baumannii* (tableau VI). Le groupe principalement représenté est le groupe IMP. Les groupes VIM et SIM sont plus rarement retrouvés. Récemment, NDM-2 (variant de NDM-1), enzyme disséminant largement chez les entérobactéries, en particulier *E. coli* et *K. pneumoniae*, a été caractérisée dans une souche de *A. baumannii* isolée en Allemagne chez un patient provenant d'Égypte [76].

III.3.3.2.1.4.3. Classe D des oxacillinases

C'est parmi la classe D des oxacillinases que l'on trouve le nombre le plus important d'enzymes impliquées dans la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii*. Les oxacillinases peuvent conférer une résistance à toutes les bêta-lactamines. Cette classe d'enzymes est par ailleurs très hétérogène comme en témoigne le dendrogramme représenté sur la Figure 4 [111]. Les gènes codant ces

enzymes sont connus pour résider sur le chromosome de nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif dont *P. aeruginosa* et *A. baumannii* mais jouent un rôle mineur dans les phénotypes sauvages de ces espèces. Les gènes codant les enzymes acquises sont souvent associés à des intégrons de classe 1 ou à des séquences d'insertion. En dehors de OXA-21 qui n'hydrolyse ni les C3G, ni les carbapénèmes, les enzymes de la classe D qui ont été caractérisées sont généralement des oxacillinases à large spectre, touchant souvent les carbapénèmes. La première oxacillinase, OXA-23 (ARI-1), a été observée dès 1985, publiée en 1993 et a diffusé dans le monde entier avant même l'utilisation des carbapénèmes. Depuis, 4 groupes d'oxacillinases ont été identifiés (tableau VI). Le sous-groupe 1 est représenté par les enzymes OXA-23 ou 23 « like ». Le groupe 2 ou OXA-24 « like » présente les plus fortes activités enzymatiques ; le sous-groupe 3 ou OXA 51/69 « like » correspond à des enzymes produits à partir de gènes chromosomiques, naturellement peu contributifs à la résistance bactérienne sauf en cas de présence d'une séquence d'insertion en amont du gène. Le groupe 4 ou OXA-58 « like », décrit depuis 2003, est retrouvé relativement fréquemment dans des souches épidémiques françaises et européennes [110, 140]. Dans le groupe OXA-23 et OXA-58 « like », différentes séquences d'insertion présentes à l'extrémité 5' et/ou 3' (comme *ISAbal*, *ISAb3* ou *IS18*) régulent l'expression des enzymes. Une nouvelle enzyme OXA-143 a été caractérisée dans des isolats brésiliens en 2004 [2]. Son profil de substrat est particulier car cette enzyme inactive préférentiellement les pénicillines et les carbapénèmes mais pas les C3G. Une OXA-37 a été également identifiée dans un isolat multi-résistant . Enfin, en plus de ces oxacillinases, l'enzyme chromosomique naturelle OXA-51 de l'espèce *baumannii* peut elle aussi conférer la résistance aux carbapénèmes lorsque *ISAbal* s'insère juste en amont du gène [111].

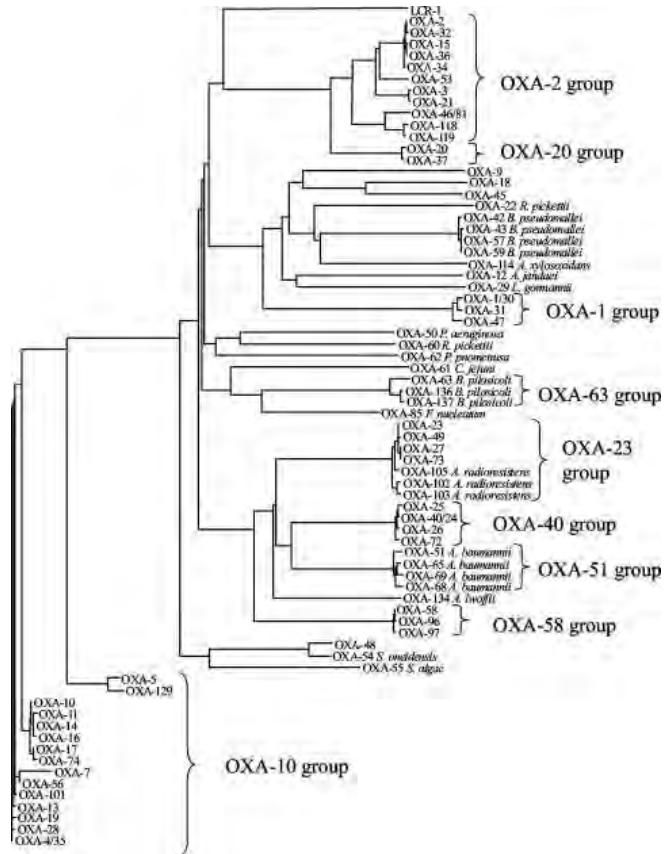


Figure 4 : Diversité des bêta-lactamases de classe D [111].

III.3.3.3. Mécanismes non enzymatiques

III.3.3.3.1. Modifications des protéines liant les pénicillines (PLPs ou PBPs)

Il existe peu de travaux sur les PLPs chez *Acinetobacter*. Sept PLPs ont à ce jour été identifiées : PBP1a, PBP1b, PBP2, PBP3, PBP5/6, PBP6b, et PBP7/8. Seule la PBP6b a été mise en cause dans une souche présentant une résistance aux carbapénèmes [26]. La résistance aux carbapénèmes est associée à une diminution de l'absorption des antibiotiques en raison d'une carence en porine et une diminution de l'affinité pour l'antibiotique due à une modification de la PLP par une mutation qui est décrite par une réduction de l'expression de la protéine [108].

III.3.3.3.2. Modifications des porines (OMPs)

Il existe beaucoup moins de porines en nombre chez *A. baumannii* que chez *E. coli*, ce qui rend *Acinetobacter* 100 fois moins perméable que *E. coli*. Cependant, le rôle des protéines membranaires dans la résistance aux bêta-lactamines n'est

pas très bien connu. Des études récentes ont permis de montrer que les protéines de type CarO (et plus particulièrement CarOb) présentent un site spécifique de liaison à l'imipénème et peuvent donc être impliquées dans la résistance à cet antibiotique [25]. La compréhension de l'implication des porines ou protéines de la membrane externe (OMPs) a été un défi majeur dans la résistance aux antibiotiques chez *A. baumannii*. Un rapport a suggéré que la réduction de l'expression ou la mutation des porines peut être associée à une résistance aux carbapénèmes. Cette résistance des carbapénèmes chez *Acinetobacter* spp. a été associée à une perte de protéines à travers les canaux des porines de la membrane externe. Il est possible que les β -lactamases et les modifications de la membrane externe fonctionnent ensemble pour accorder une résistance aux β -lactamines [91].

III.3.3.3.3. Les Pompes à Efflux

III.3.3.3.3.1. Classification

La réduction d'activité des antibiotiques peut reposer sur la capacité des bactéries à les excréter grâce à leurs pompes à efflux. Chez *Acinetobacter*, les pompes à efflux ont été mises en évidence assez tardivement et ne représentent pas comme chez *P. aeruginosa* un mécanisme aussi important dans la résistance aux antibiotiques. C'est le séquençage du génome qui a mis en évidence la présence de gènes d'efflux actifs. Il existe chez *Acinetobacter* plus de 40 types de pompe (MFS, MATE, SMR, ABC). Parmi elles, 3 pompes RND et 2 pompes MFS ont été impliquées dans l'efflux d'antibiotiques (figure 5 ; tableau VII) [41].

III.3.3.3.3.1.1. Les pompes de types RND ou AdeABC

Les pompes RND (« résistance nodulation cell division ») sont des systèmes à trois composants, utilisant le gradient de protons comme source d'énergie. La pompe AdeABC est retrouvée chez 80 % des souches de *A. baumannii* [96]. La surexpression de la pompe est impliquée dans la diminution de la sensibilité aux

bêta-lactamines, aux aminoglycosides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, à la tigécycline et au chloramphénicol [90].

III.3.3.3.3.1.2. Les pompes de types AdeIJK

La deuxième pompe AdeIJK est présente de façon permanente chez *A. baumannii* et est impliquée dans la résistance intrinsèque, à bas niveau, aux antibiotiques à l'exclusion des aminosides. A ce jour, aucun mécanisme de surexpression n'a été mis en évidence mais un mécanisme de synergie avec AdeABC a été mis en évidence [35].

III.3.3.3.3.1.3. Les pompes de types AdeFGH

La troisième pompe AdeFGH peut se surexprimer grâce à la présence d'une mutation dans son gène régulateur transcriptionel situé en amont du gène et touche alors les fluoroquinolones, la tigécycline et la clindamycine [34].

III.3.3.3.3.1.4. Les pompes de types MFS

Les pompes d'efflux de types MFS (major facilitator superfamily) peuvent jouer un rôle dans la résistance aux antibiotiques. Les pompes d'efflux de types MFS peuvent jouer un rôle dans la résistance aux tétracyclines ou au chloramphénicol. La plupart des gènes codant pour ces pompes sont retrouvés sur des plasmides [41].

III.3.3.3.3.2. Mécanismes

Les pompes à efflux ont généralement trois composants : la pompe elle-même, un pore présent au niveau de la membrane cytoplasmique (Canaux de Porine qui passent à travers la membrane externe) et des lipoprotéines de liaison entre les deux. Chez *A. baumannii* la Résistance-nodulation-division (RND) a été illustré et est responsable de la résistance aux aminoglycosides, quinolones, tétracyclines, chloramphénicols, érythromycines, triméthoprimes et le bromure d'éthidium [99]. Une diversité de systèmes de pompe à efflux de multiples antibiotiques est codée par le génome des souches de AbMR. La pompe RND type de famille de pompe AdeABC est de loin le plus étudié et a un profil de

substrat qui comprend les β -lactamines (carbapénème inclue) et d'autres antibiotiques. Similairement à d'autres pompes à efflux de types RND, AdeABC est une structure constituée de trois composants : AdeB constitue le composant transmembranaire, AdeA forme la protéine de fusion de la membrane interne et AdeC forme l'OMP [99]. La surexpression de la pompe à efflux AdeABC peut aussi entraîner une résistance de haut niveau aux carbapénèmes (en combinaison avec les oxacillinases qui hydrolysent les carbapénèmes) [108]. AdeABC est codé par un chromosome et normalement régulé par un détecteur kinase (AdeS) et un régulateur de réponse (AdeR) [107]. Un mécanisme qui régule l'expression de cette pompe a été illustré comme un système de régulateur en deux étapes (AdeR) et détecteur (AdeS) ; sur le gène adeR ou adeS, une mutation ponctuelle mène à une amplification de l'expression et donc à un efflux plus élevé [99, 108]. La pompe AbeM, qui est une autre pompe d'efflux chez *A. baumannii* a été nouvellement identifié et décrit comme un élément de la multi résistance et de la toxicité du complexe ; son spectre de substrats antibiotiques semble se limiter aux fluoroquinolones, parmi d'autres composés toxiques [108].

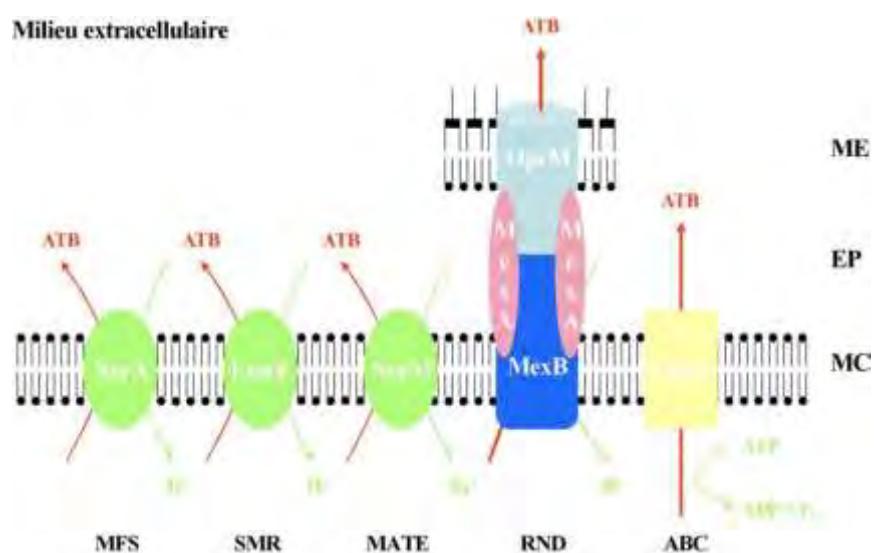


Figure 5 : Représentation schématique des cinq familles de pompes à efflux [14].

Tableau VII : Mécanismes de résistance non enzymatiques aux carbapénèmes [14].

Perte de porine	Système d'efflux RND Système	PBPS 1a, 1b, 1c 2, 3, 4 et 5
Augmentation des concentrations minimales inhibitrices(CMIs) des carbapénèmes	Ade ABC : Résistance bas niveau intrinsèque à spectre large: sa surexpression touche la tygécycline, le céfèpime et les carbapénèmes.	La diminution de la PBP2 entraîne une augmentation des CMIs des carbapénèmes.
Porine Car O (29 RDa)	Ade FGH: Sa surexpression touche les fluoroquinolones et la tygécycline.	
	Ade IJK: Résistance bas niveau intrinsèque à spectre large à l'exclusion des aminosides.	

III.3.4. Supports génétiques de la résistance

En matière de résistance, *A. baumannii* a su utiliser une variété de mécanismes associant mutations, acquisition de séquences d'insertion jouant le rôle de promoteur de gènes silencieux ou acquisition de gènes de résistance à partir d'espèces plus ou moins proches sous la forme de plasmides, transposons ou cassettes d'intégrons. Cette capacité remarquable d'acquisition de matériel génétique étranger, en particulier les gènes de résistance aux antibiotiques est fréquente [58].

III.3.4.1. Transfert de gènes

III.3.4.1.1. Transformation

En 1969, Juni et Janik ont découvert une souche hyper transformable de *Acinetobacter*, c'est l'exemple d'une souche capable de transférer l'ADN à partir de cellules bactériennes lysées et de recombiner cet ADN dans son génome. Elle est désignée comme *A. calcoaceticus*.

Ces auteurs ont montré que cette souche pourrait être transformée par extraits d'ADN préparé à partir de 265 souches bactériennes appartenant à onze genres

différents et qu'en fait ces souches étaient proche génétiquement et tous appartenant au genre *Acinetobacter* [75].

III.3.4.1.2. Conjugaison

La première description d'une conjugaison relève en 1976 au sein de la souche *A. calcoaceticus*. le vecteur utilisé pour la conjugaison était le plasmide RP4 de la gamme d'hôtes étrangères et capable de faire un transfert chromosomique entre *A. calcoaceticus* mutants [58]. Ce transfert a également été signalé avec le plasmide naturel PAV1 *Acinetobacter* [139].

III.3.4.1.3. Transduction

Plusieurs bactériophages actifs contre certaines souches de *Acinetobacter* ont été isolé. Bien que la plupart d'entre eux soient des phages lytiques, peu tempéré phage P78 qui lysogénisent leur souches hôtes [75].

III.3.4.1.4. Les mutations chromosomiques

Le mécanisme d'apparition est de survenue brutale à la suite d'une mutation de la bactérie au niveau du chromosome. C'est un phénomène stable, héréditaire, rare, spontané et spécifique.

On parle de monorésistance à un seul antibiotique, quand la résistance conférée est croisée avec tous les antibiotiques d'une même famille ayant le même mode d'action. Elle n'atteint pas les antibiotiques des autres familles [10].

III.3.4.2. Éléments génétiques mobiles

Les espèces du genre *Acinetobacter* ont tendance à développer rapidement une résistance aux agents antimicrobiens. Ils ont une résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques et ont une grande capacité à acquérir de nouveaux mécanismes de résistance.

Fournier et Richet ont démontré il y'a 25 ans chez *A. baumannii* que : les plasmides, les transposons et les intégrons sont généralement des facteurs majeurs qui contribue à l'acquisition et au transfert de ces mécanismes de résistance. A l'échelle mondiale, la présence d'intégrons de classe I et de classe II a été

considérablement lié à de multiples résistances aux antibiotiques et la propagation nosocomiale des isolats a été illustrée dans des souches tant environnementales que cliniques [56].

III.3.4.2.1. Les plasmides

Ce sont des molécules d'ADN bicaténaire, circulaires, extra-chromosomiques, douées de réplication autonome, transmissibles de façon instable au cours des générations et en général non indispensable aux grandes fonctions vitales bactériennes. Ils sont responsables de la grande majorité des résistances à un ou plusieurs antibiotiques de familles différentes. En effet, cette acquisition de nouveaux matériels génétiques entraîne la synthèse de nouvelles protéines et la résistance peut être due à plusieurs mécanismes biochimiques. Enfin, des mécanismes différents peuvent s'associer : plusieurs plasmides différents peuvent coïncider dans une même bactérie et associés à une même résistance intrinsèque, entraîner une multi-résistance. Pour quelques antibiotiques, aucun plasmide de résistance n'a été détecté [10].

III.3.4.2.2. Les transposons

Les plasmides de résistance sont susceptibles d'évoluer *in vivo* par acquisition ou perte successive de déterminants de résistance, conséquence du caractère transposable de la majorité des gènes. Les transposons sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur transposition intermoléculaire ou en un autre site du réplicon (transposition intramoléculaire), malgré l'absence d'homologie entre les ADN qui interagissent.

Néanmoins, il existe parfois des zones privilégiées d'insertion pour les gènes de résistance. Trois catégories de transposons ont été décrites sur des bases structurales et fonctionnelles :

- Les transposons de la famille Tn3, majoritairement issus des bactéries à Gram négatif, mais détectés aussi chez *S. aureus* et *Enterococcus faecalis*. Tn3 contient entre autres le gène de structure de la β -lactamase.

- Les transposons composites contiennent un ou plusieurs gènes encadrés par deux copies d'une séquence d'insertion orientées de la même façon ou de façon inverse. Ils ont été décrits essentiellement chez les bacilles à Gram négatif, mais existent aussi chez les bactéries à Gram positif.
- Les transposons conjugatifs sont des éléments génétiques mobiles capables de promouvoir par un mécanisme apparenté à la conjugaison, leur transfert de bactérie à bactérie. Ils ont été initialement détectés chez *S. pneumoniae* (Tn1545) et beaucoup d'autres bactéries. Ces transposons peuvent s'intégrer sur des plasmides ou sur des chromosomes [10].

III.3.4.2.3. Les intégrons

Un grand nombre de *Acinetobacter* isolé en clinique possède un intégrons incorporé dans leur chromosome. La présence de ces éléments mobiles chez les souches épidémiques, est possible parce que la plupart des cassettes identifiées sont associées à une résistance aux antibiotiques. Effectivement les intégrons ont été impliqué comme contribuant de manière significative à la diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques [61, 107].

III.3.4.2.4. Les séquence d'insertions (SI)

Cette espèce dispose des séquences d'insertions (Insertion sequences, IS) qui agissent comme de puissants promoteurs de production de β -lactamase et jouent un rôle dans l'acquisition d'autres phénotypes de résistance [61, 107]. En 2006, Fournier et Richet ont décrit un gène de résistance de 86 kb d'une espèce du sol dans l'épidémie des souches MDR *A. baumannii* AYE qui contenait 45 des 52 gènes de résistances [56]. En revanche, chez la souche sensible de *A. baumannii* SDF, il y avait un génome de 20 kb d'une souche du sol qui ne contenait aucun des gènes de résistance. Le génome complet de *A. baumannii* ATCC17978 a été séquencé et 28 supposées souches étrangères du sol étaient identifiés, 16 d'entre elles contenaient des gènes directement impliqués dans la virulence.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectifs

I .1. Objectif général

Cette étude avait pour objectif général de déterminer la présence des souches de *A. baumannii* résistante à l'imipénème isolées au CHNU Le Dantec.

I.2. Objectif spécifiques

Cette étude a été réalisée avec comme objectifs spécifiques :

- documenter l'étude de l'épidémiologie des souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes notamment à l'imipénème ;
- déterminer la prévalence globale des souches de *A. baumannii* isolée au laboratoire de bactériologie-virologie du CHNU Le Dantec ;
- déterminer la distribution des souches de *A. baumannii* selon l'origine, les services hospitaliers et les produits pathologiques ;
- d'établir le profil de résistance des souches de *A. baumannii* par rapport aux antibiotiques.

II. CADRE D'ETUDE

Ce travail avait pour cadre d'étude le laboratoire de bactériologie-virologie du centre hospitalier national universitaire Aristide Le Dantec (HALD).

II.1. Le CHNU Aristide Le Dantec

L'HALD est composé de différents services de réanimation, le service de chirurgie générale, le service de chirurgie infantile, le service d'urologie et andrologie, le service de dermatologie, le service de pédiatrie, le service de rhumatologie, le service de gynécologie-obstétrique, le service de néphrologie, le service de cardiologie , le service d'ophtalmologie, le service de gastrologie, le service d'orthopédie, les services de médecine interne (Pachon, Laveran, Laennec), le service de cancérologie (institut Julio Curie), le service

d'hématologie clinique, le pavillon spécial, le service de stomatologie, le service d'odontologie, les services paramédicaux : les laboratoires de bactériologie et virologie, de biochimie, d'hématologie, de parasitologie, de cytologie, d'anatomo-pathologie et le service de radiologie et la pharmacie centrale.

II.2. Le laboratoire de bactériologie-virologie Aristide Le Dantec

II.2.1. Les locaux

Les locaux sont composés :

- d'un bureau du chef de service
- de deux bureaux pour les professeurs
- de deux bureaux pour les assistants
- d'un bureau du biologiste
- d'un bureau des internes
- deux bureaux de techniciens
- d'un bureau pour le major
- de deux secrétariats
- d'une salle d'attente
- d'une salle de prélèvement
- d'un magasin
- d'une salle de stérilisation
- d'une salle de préparation des milieux de cultures
- d'un vestiaire
- d'une salle de manipulation qui comporte 6 paillasses, les paillasses sont réparties en fonction des services et porte le nom de pôles ; pôle mère enfant, pôles urgences, pôle externe, pôle médecine, pôle chirurgie et spécialités chirurgicales, pôle antibiogramme
- d'une unité de virologie
- d'une unité de sérologie

- d'une unité de traitement des mycobactéries
- d'une unité de biologie moléculaire
- d'une unité d'essais cliniques
- d'une unité de contrôle de qualité
- d'une unité de métrologie

II.2.2. Le personnel

Le personnel est composé :

- de 1 professeurs titulaires
- de 1 professeurs agrégés
- de 2 assistants
- d'un pharmacien biologiste
- de 9 techniciens
- de 4 internes en pharmacie
- de deux secrétaires
- d'une surveillante de service

II.2.3. La mission du laboratoire

En effet, comme tous les laboratoires de bactériologie, le laboratoire aide les cliniciens dans l'établissement d'un diagnostic rapide et efficace des maladies infectieuses. Il permet également d'évaluer la sensibilité des bactéries isolées, aux différentes molécules d'antibiotiques testés afin de faciliter aux cliniciens le choix des médicaments à utiliser dans le traitement des maladies infectieuses.

Hébergé par un centre hospitalier national universitaire, le laboratoire de bactériologie fait également des études de recherche. Il participe à la formation d'étudiants en médecine, en pharmacie et des écoles de formation.

III. TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude transversale (rérospective et prospective) d'une année allant du 01 janvier au 31 décembre 2018.

IV. MATERIEL ET METHODES

IV.1. Matériel

IV.1.1. Pour l'isolement et l'identification

- Anses de platine ou anses calibrées
- Microscope optique
- Lames et lamelles
- Micropipettes de 100 μ l
- Étuve
- Embouts stériles
- Autoclave
- Hotte à flux laminaire
- Seringues stériles
- Milieu MH
- Mini galerie d'identification
- Appareil vitek® 2 Compact
- Microtubes

IV.1.2. Pour l'antibiogramme

- Densitomètre
- Appareil vitek® 2 Compact
- Cassettes
- Cartes AST 222
- Eau saline à 0,45% pour vitek
- Coffret étalon Mac Farland
- Pipettes Pasteur stériles

- Micropipettes
- Pied à coulisse
- Anses de platine
- Bec Bunsen
- Étuve à 37 ° C
- Gélose Mueller Hinton (MH) en boites carrées 120 mm
- Écouvillons stériles
- Tubes à hémolyses stériles
- Eau de javel
- Pince
- Eau physiologique stériles (0,9%)
- Distributeur de disques d'antibiotiques
- Disque d'antibiotique (Tableau VIII).

Tableau VIII : Liste des antibiotiques à tester

Liste standard	Liste complémentaire
Ticarcilline (75 μ g)	Méropénème (10 μ g)
Ticarcilline-acide clavulanique (75/10 μ g)	Nétilmicine (10 μ g)
Pipéracilline (100 μ g)	Cotrimoxazole (23,75 μ g)
Pipéracilline- tazobactam (100/10 μ g)	Minocycline (30 μ g)
Céfotaxime (30 μ g) ou ceftriaxone (30 μ g)	Colistine (10 μ g)
Ceftazidime (30 μ g)	
Céf épime (3 0 μ g)	
Imipénème (10 μ g)	
Gentamicine (30 μ g)	
Tobramycine (1 0 μ g)	
Amikacine (30 μ g)	
Ciprofloxacine (5 μ g)	
Lévofloxacine (5 μ g)	

IV.1.3. Souches bactériennes

IV.1.3.1. Souches à tester

Notre étude a porté sur les souches de *A. baumannii* identifiées et isolées à partir de divers produits pathologiques provenant de malades hospitalisés dans différents services de l'hôpital, mais aussi de malades non hospitalisés.

IV.1.3.2. Souches de référence

La souche de référence *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 278539 a été utilisée dans cette étude pour valider les résultats de l'antibiogramme selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM 2018).

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Isolement et identification

IV.2.1.1. Isolement

Les souches de *A. baumannii* ont été isolées à partir de divers produits pathologiques traités selon les procédures standards du laboratoire de bactériologie.

L'examen cytobactériologique des échantillons prélevés comprenait les étapes suivantes :

- l'examen macroscopique ;
- l'examen microscopique ;
- la mise en culture ;
- l'identification des souches;
- la réalisation de l'antibiogramme.

IV.2.1.2. Identification

L'identification des souches de *A. baumannii* a été réalisé par l'étude des caractères morphologiques, culturaux et biochimiques.

Deux méthodes ont été utilisées pour cette identification :

- la mini-galerie galerie d'identification classique,
- l'automate Vitek® 2 compact

IV.2.1.2.1. Mini-galerie pour l'identification de *Acinetobacter baumannii*

C'est un ensemble de cinq milieux de culture utilisé pour l'identification des bactéries à Gram négatif en se basant sur les caractères biochimiques :

- le milieu Kligler-Hajna (KH) :
- le milieu mannitol-mobilité
- le milieu citrate de Simmons
- le milieu urée
- le milieu indole

Avec cette mini galerie *A. baumannii* ne fermente pas les sucres (le glucose, le lactose et le mannitol).

En présence de coccobacilles à Gram négatif et non fermentaires aux sucres avec la mini galerie, un teste à l'oxydase négatif et une croissance à 44°C après culture et incubation avait permis d'identifier *A. baumannii*.

IV.2.1.2.2. Automate vitek® 2

Avec le vitek® 2 l'identification a été conduit jusqu'au stade d'espèce avec les différentes étapes suivantes :

- Des colonies pures ont été sélectionnée sur le milieu MH et mis en suspension homogène dans un tube à essai contenant 3 ml de solution saline 0,45%.
- Cette suspension bactérienne a été standardisée en utilisant le DensiCHEK Plus.
- la carte GN a été placée sur la cassette en plongeant sa paille de transfert dans les tubes
- La cassette a été introduite dans l'automate vitek® 2
- Puis l'identification a été effectuée en fonction des caractères biochimiques de la souche.

IV.2.2. L'antibiogramme

IV.2.2.1. Méthode de diffusion en milieu gélosé

- Antibiogramme standard
 - Une gélose MH a été ensemencé avec la souche de *A. baumannii*, puis des disques de papier buvard imprégnés des antibiotiques à tester ont été déposé sur la gélose.
 - Après 24 heure d'incubation à l'étuve, les antibiotiques avaient diffusé de manière radiale et en profondeur à partir de ces disques caractérisant les diamètres d'inhibitions.
 - Ensuite une mesure de ces diamètres avec un pied à coulisse a été faite pour caractériser les souches par les termes suivants : Sensible, intermédiaire et résistante.

IV.2.2.2. Antibiogramme automatisée (vitek® 2 compact)

IV.2.2.2.1. Préparation de la cassette

❖ Préparation de l'inoculum

Cet inoculum a été préparée à partir culture pure de la souche, ensuite une suspension bactérienne a été réalisé avec une en solution saline à 0,45 %.

- Un volume de 3mL de la solution saline a été distribué dans un tube à essai
- Cette suspension a été ajustée en utilisant le DensiCHEK Plus pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,68 de la gamme de McFarland après avoir bien calibré ce dernier avec un étalon.
- Les tubes ont été déposés dans la cassette après avoir obtenue une DO comprise entre 0,5 à 0,68 McFarland.
- Ensuite la carte AST 222 a été déposée sur la cassette en plongeant sa paille de transfert dans le tube.

❖ Préparation des suspensions pour l'antibiogramme

- Un transfert de la suspension a été effectué dans un second tube contenant 3 ml de solution saline en utilisant la pipette manuelle de 145 μ l fournie avec le système
- Puis la cartes AST 222 a été placée sur la cassette en plongeant sa paille de transfert dans le tube.

IV.2.2.2.2. Phase analytique

Après cette étape de préparation de la suspension, cette dernière a été introduit dans le vitek en respectant les étapes suivantes :

- Introduction dans la zone de transfert pour indentification de la cassette et enregistrement des informations du patient ;
- La cassette a été introduite dans la zone d'incubation du vitek où l'étude de la sensibilité a été réalisée ;
- L'appareil possèdent un système informatique, assurant le teste des différents antibiotiques nécessaires et ils possèdent un logiciel permettant la comparaison des résultats avec une base de données intégrée ;
- Après 24 heure d'incubation les résultats ont été présentés sous forme de CMI :
 - Si la CMI de la molécule pour cette souche est inférieure ou égale à une concentration critique inférieure notée c , la souche est catégorisée sensible « S ».
 - Si la CMI de la molécule est strictement supérieur à une concentration critique supérieure notée C , la souche est catégorisée résistante « R ».
 - Si la CMI est supérieure à c mais inférieure ou égale à C , la souche est classée intermédiaire I
 - Ensuite l'appareil indique le phénotype obtenu.

IV.2.2.3. Interprétation

Après obtention des résultats une déduction à partir de la mesure des diamètres d'inhibitions, le caractère sensible, intermédiaire ou résistant des souches de *A. baumannii* ainsi que de l'interprétation du vitek selon les CMI corrélés. La lecture interprétative a permis de distinguer les phénotypes suivants chez *A. baumannii* (voir annexes I et II).

IV.2.3. Collecte des données

Nous avons exploité les fiches d'antibiogramme du laboratoire ainsi que le registre où étaient répertoriées toutes les informations concernant le patient. Les souches de *A. baumannii* ont été répertoriées ; ensuite les renseignements démographiques, administratifs, cliniques et biologiques des patients ont été noté. Les données concernant la période d'étude ont été extraites à l'aide du logiciel File Maker Pro Advanced (version 20) et transformées en fichiers Excel grâce au logiciel Microsoft Excel (version 2019).

IV.2.4. Analyse des données

L'analyse statistique des données a été effectuée grâce au logiciel Epi Info V7.2.3.1 et la confection des graphes grâce au logiciel Excel V16.44 (2019). Les différences entre groupes ont été testées en utilisant des tests non paramétriques (Mann-Whitney U test ou Kruskal-Wallis test et par χ^2 ou Fisher exact test).

Les intervalles de confiance (IC95%) ont été adopté durant cette étude parce qu'ils sont préférables aux écarts types pour la présentation d'une moyenne ou d'un pourcentage.

La moyenne géométrique a été choisi pour les taux de résistance aux antibiotiques (ce taux ne correspond pas une relation additive mais plutôt à une relation multiplicative).

Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs pour des valeurs de $p < 0,05$.

V. RESULTATS

V.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Le tableau IX donne une vue d'ensemble sur les caractéristiques de la population d'étude. La prévalence des souches de *A. baumannii* était plus élevée chez les patients de sexe féminin avec un sexe ratio 0,86.

La majorité des souches a été isolée en milieu hospitalier avec (68%).

Tableau IX : Caractéristiques de la population d'étude.

Caractéristiques	Patients (%)	IC95%
	Souches de <i>A. baumannii</i> (n = 41)	
Sexe (H/F)	0,86	
Age, année, médiane	37 (21-40)	
Tranches d'âge / ans (%)		
0 – 20	7 (17%)	
21 – 40	15 (37%)	
41 – 60	7 (17%)	
≥ 61	8 (19%)	
Origine (n)		
Hospitalisé	28 (68%)	51,91-81,92
Externe	13 (32%)	18,08-48,09

V.2. Prévalence globale des souches de *Acinetobacter baumannii*

Durant notre étude un total de 41 souches de *A. baumannii* ont été identifié sur 1989 bactéries isolées, soit une prévalence de 2% (p = 0,52 ; figure 6).

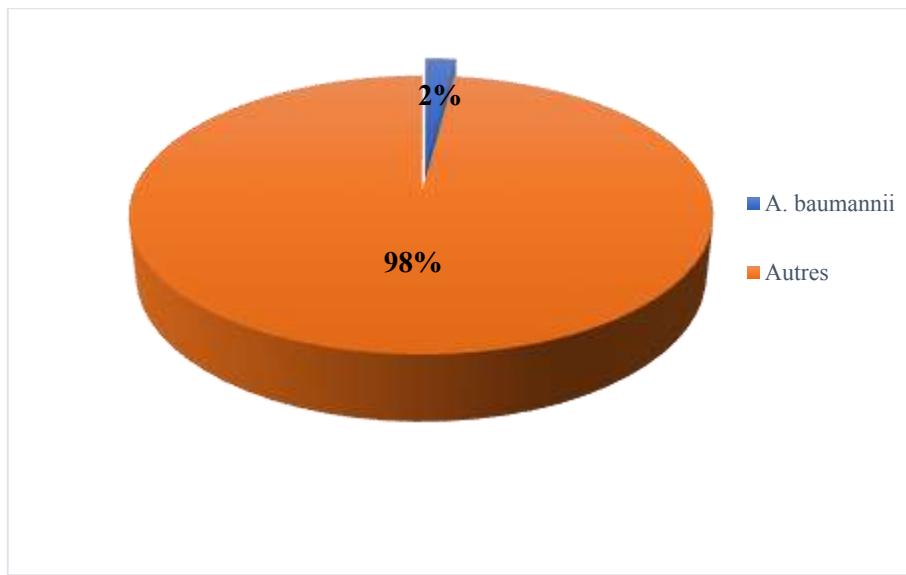


Figure 6 : Prévalence globale des souches de *Acinetobacter baumannii* isolées.

V.3. Distribution globale des souches de *Acinetobacter baumannii*

V.3.1. Distribution de *A. baumannii* dans les services hospitaliers

La plupart des souches étaient isolées des services de chirurgie (24,20%) ; (IC95% = 5,57-29,17), de médecine interne (22% ; IC95% = 10,56-37,61) et d'anesthésie-réanimation (19,50% ; IC95% = 8,82-34,87) (Figure 7).

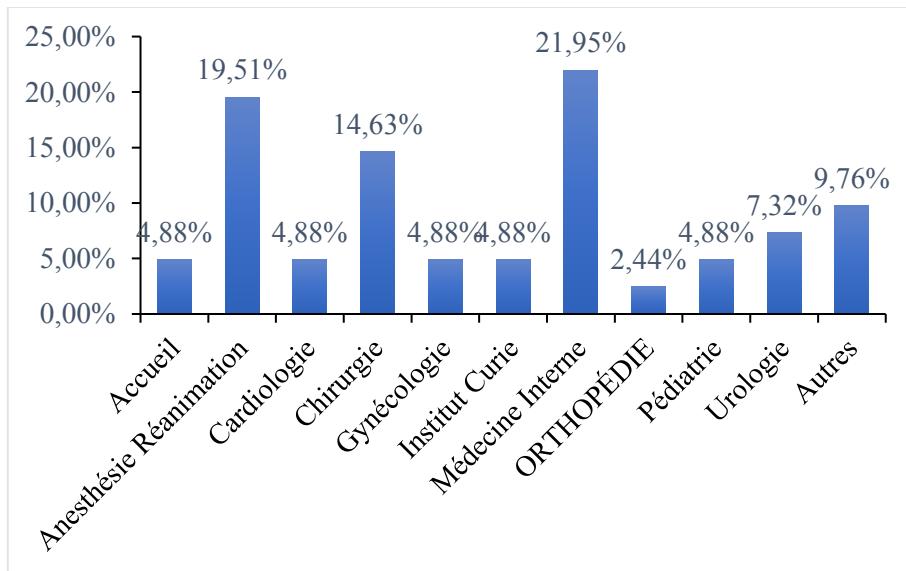


Figure 7 : Distribution globale des souches de *Acinetobacter baumannii* dans les services hospitaliers.

V.3.2. Distribution de *Acinetobacter baumannii* selon le produit pathologique

Dans cette étude la majeure partie des souches de *A. baumannii* était isolées, des produits pathologiques suivants : urines (29% ; IC95 = 16,1-45,5), pus (24% ; IC95 = 12,4-40,3), hémocultures (15% ; IC95 = 5,6-29,2) (Figure 8).

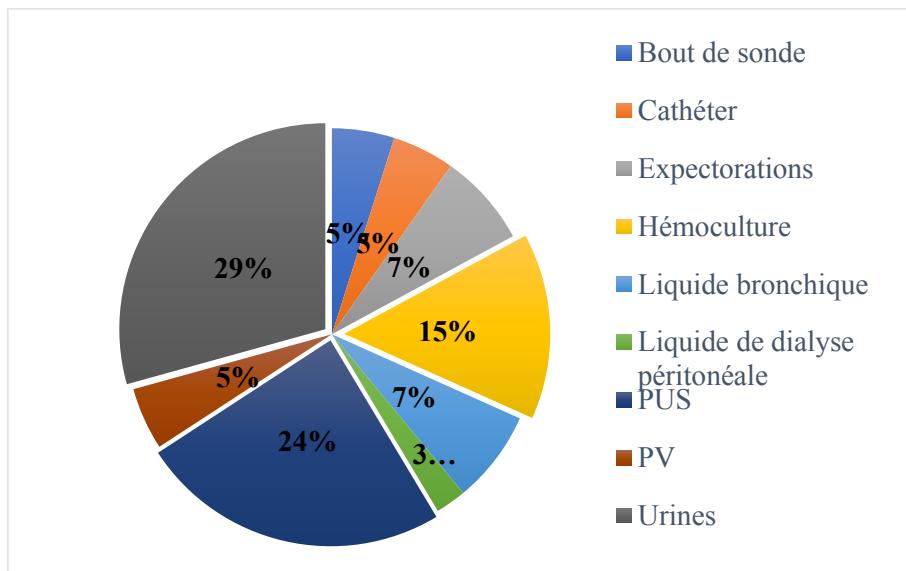


Figure 8 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* isolées selon les produits pathologiques.

V.3.3. Distribution de *Acinetobacter baumannii* selon les phénotypes rencontrés

Cette étude a permis de trouver différents phénotypes chez les souches de *A. baumannii* : les souches résistantes à l'imipénème (n = 17 ; 41,5% ; IC95% = 24,20-55,50), les souches productrices de céphalosporinases (n = 6 ; 14,64% ; IC95% = 5,7-29,8), de pénicillinases (n = 3 ; 7,3% ; IC95% = 1,5-19,9), les souches sauvages (n = 6 ; 14,63% ; IC95% = 5,57-29,17), et autres phénotypes (n = 7 ; 21,95%) (Figure 9).

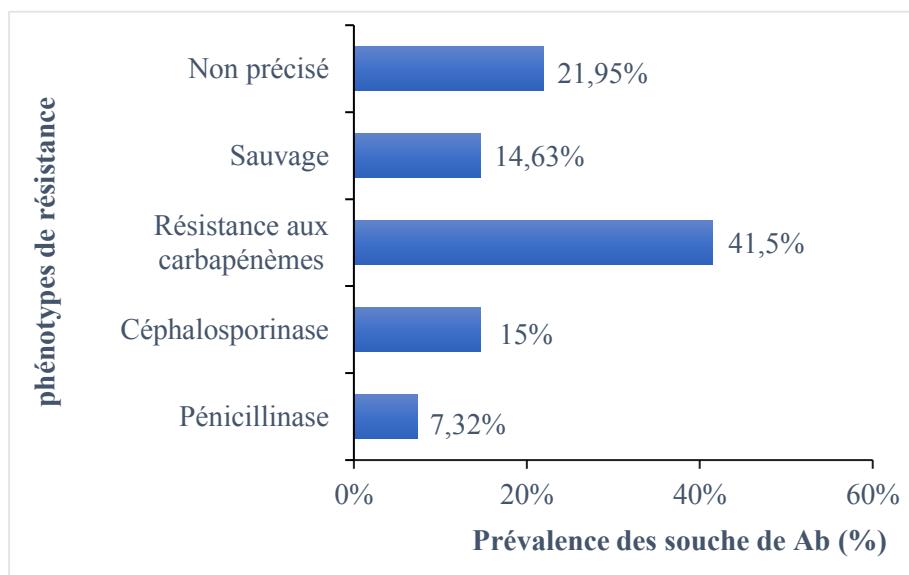


Figure 9 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* selon les phénotypes rencontrés.

V.4. Distribution des phénotypes de résistance de *Acinetobacter baumannii* dans les services hospitaliers

V.4.1. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrice de pénicillinase

Toutes les souches productrices de pénicillinases avaient été isolées chez des patients provenant du service d'anesthésie-réanimation ($p = 0,34$).

V.4.2. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de céphalosporinases

Dans cette étude la majorité des souches de *A. baumannii* productrices de céphalosporinases avait été isolée au service d'anesthésie-réanimation (67 %), suivi du service d'accueil (33 %) (Figure 10 ; $p = 0,02$).

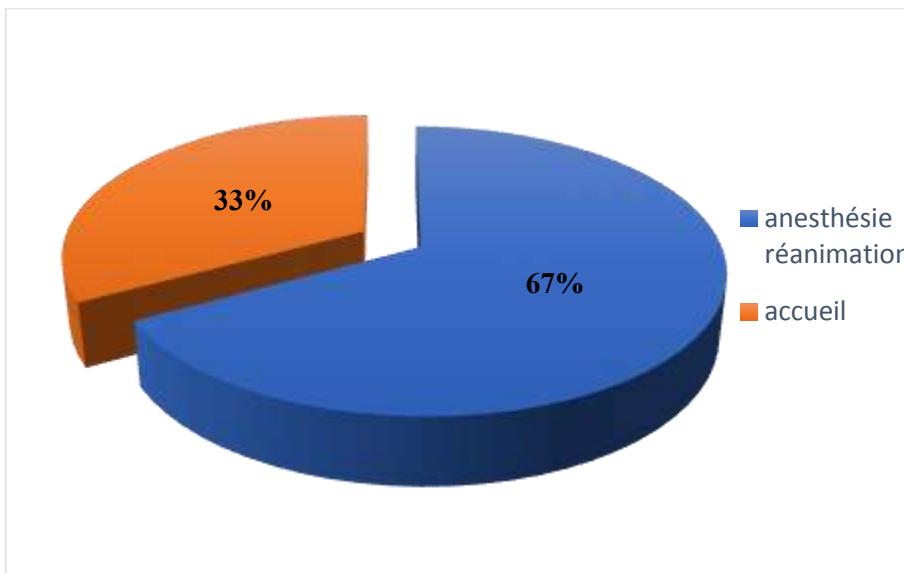


Figure 10 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de céphalosporinase dans les services hospitaliers.

V.4.3. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème

La majorité des souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème, durant notre étude avait été isolée au service de médecine interne (29,41 %), suivi des services de chirurgies (23,53%), ensuite les services de pédiatrie, d'anesthésie-réanimation, de cardiologie et autres avec pour chacun une prévalence de (11,76%) (Figure 11 ; p = 0,01).

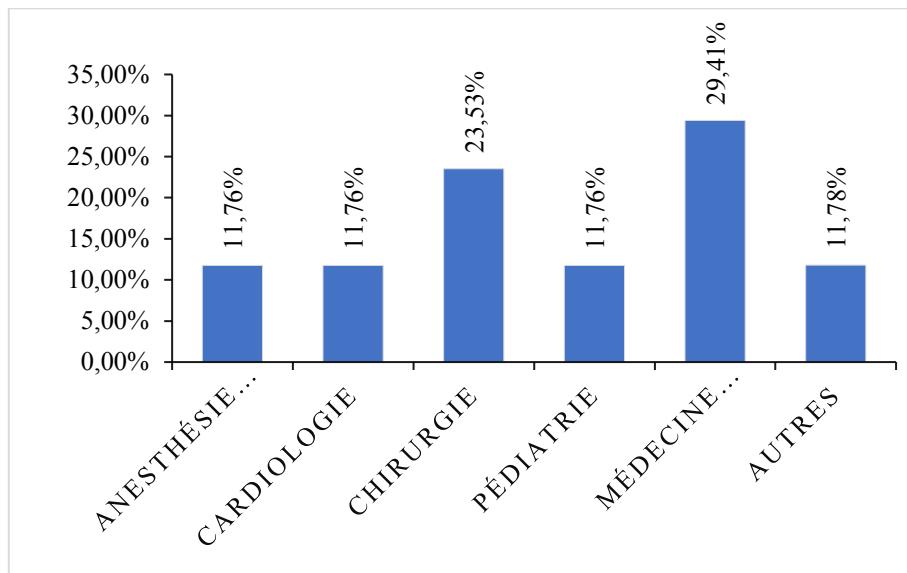


Figure 11 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème dans les services hospitaliers.

V.5. Distribution des phénotypes de résistance de *Acinetobacter baumannii* selon le produit pathologique

V.5.1. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de pénicillinases

Les souches productrices de pénicillinases étaient tous isolées des hémocultures ($p = 0,02$).

V.5.2. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de céphalosporinases

Les souches productrices de céphalosporinases étaient majoritairement isolées des expectorations (50 %) et des cathéters (33%) (Figure 12).

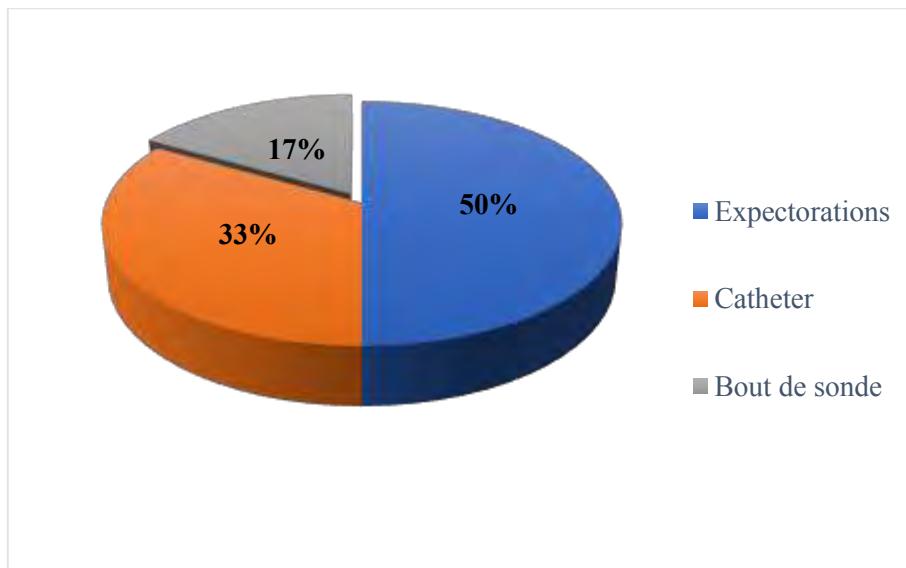


Figure 12 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* productrices de céphalosporinase selon le produit pathologique.

V.5.3. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème

Les souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème étaient majoritairement isolées au niveau des pus (63 % ; IC95 = 41,34-88,98), des liquides bronchiques (19 % ; IC95 = 4,05-45,65) et des hémocultures (12% ; IC95 = 1,55-38,35) (Figure 13).

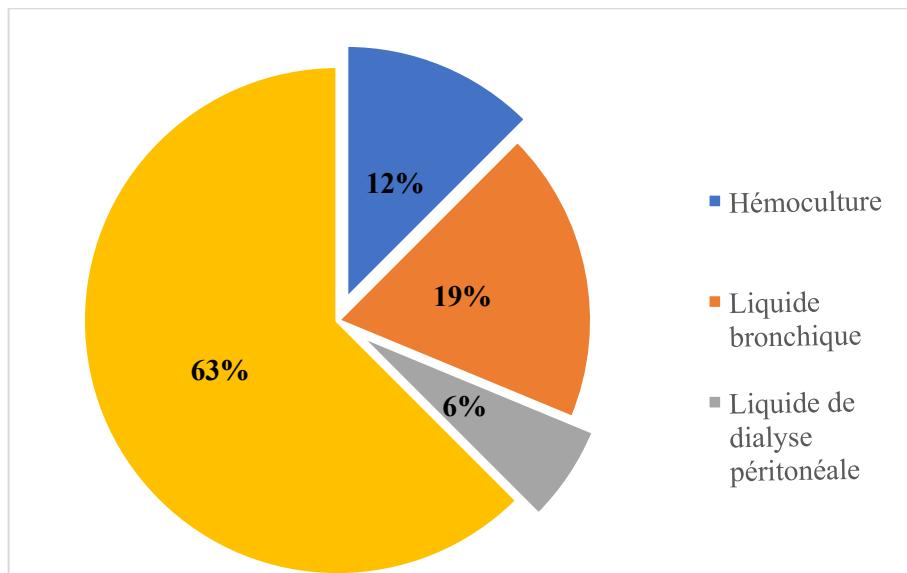


Figure 13 : Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème selon le produit pathologique.

V.6. Activité des antibiotiques sur les souches de *Acinetobacter baumannii*

V.6.1. Profil global de sensibilité des souche de *Acinetobacter baumannii*

Notre étude a montré un taux de résistance élevée aux antibiotiques suivants : pipéracilline (86,10%), ticarcilline (80%) ; ceftazidime (69%), céfèpime (68,80%) ; gentamicine (61,10%) et la ciprofloxacine (77%) et la sulfaméthoxazole/trimétoprime (55,60%).

Une résistance faible a été obtenu avec la colistine (17,40%) et pour la minocycline (9,1%).

Notre étude a montré un taux de résistance élevé à l'imipénème (41%) (Figure 14 ; Tableaux X, IX).

Tableau X : Sensibilité globale des souches de *Acinetobacter baumannii* aux différents antibiotique testés.

Nom de l'antibiotique	Valeurs critiques	Nbre	%R	%I	%S	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Moy.géom.	Étendue de CMI
	($\mu\text{g/mL}$)					($\mu\text{g/mL}$)	($\mu\text{g/mL}$)		
Pipéracilline	S<=16	41	86,1	0	13,9	128	128	99,482	16 - 128
	R>=64								
Ticarcilline	S<=16	41	80,0	2,9	17,1	128	128	80,635	8 - 128
	R>=64								
Pipéracilline/Tazobactam	S<=16	41	65,7	0	34,3	128	128	80,635	4 - 128
	R>=64								
Ceftazidime	S<=8	41	69,2	2,6	28,2	16	64	22,627	4 - 64
	R>=16								
Céfèpime	S<=2	41	68,8	3,1	28,1	64	64	36,298	2 - 64 0.25 -
	R>=16								
Imipénème	S<=4	41	41,5	0	58,5	16	16	5,04	16
	R>=16								
Gentamicine	S<=1	41	61,1	2,8	36,1	16	16	9,514	1 - 16 0.25 -
	R>=8								
Ciprofloxacine	S<=2	41	77,1	0	22,9	4	4	2,378	16
	R>=2								
Triméthoprime/Sulfamethoxazole	S<=2	41	55,6	8,3	44,4	16	32	9,514	2 - 32
	R>=8								
Colistine	S<=4	41	17,4	0	82,6	0.5	8	1,208	0.5 - 16
	R>=4								
Minocycline	R>=8	41	9,1	0	90,9	1	4	1,656	1 - 16

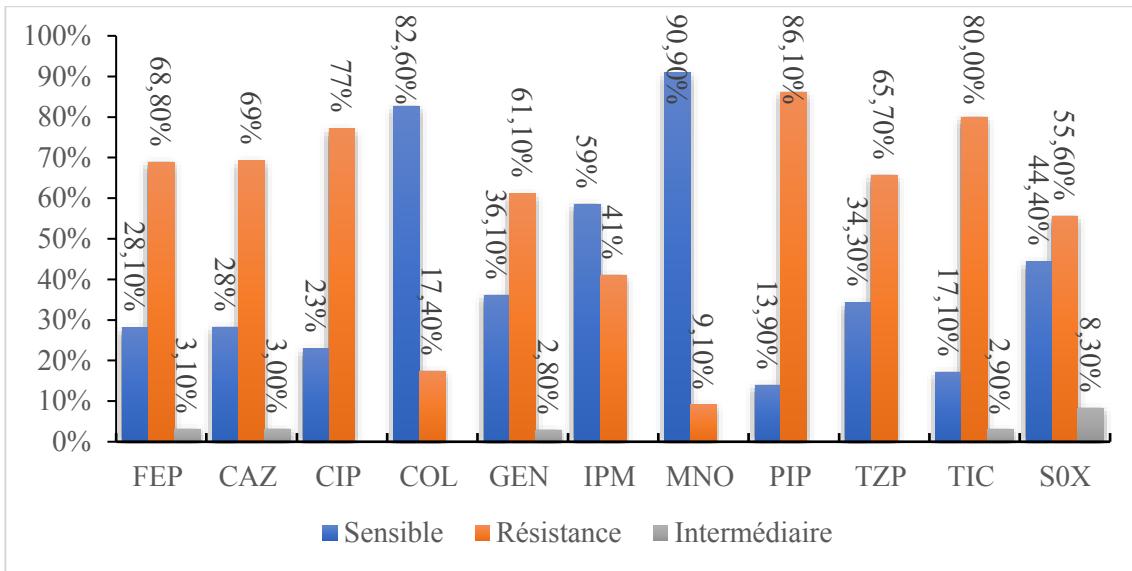


Figure 14 : Sensibilité globale des souches de *Acinetobacter baumannii* aux différents antibiotiques testés.

V.6.2. Profil de sensibilité des souches de *Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème par rapport aux autres antibiotiques

Notre étude a permis de noter une bonne sensibilité de certains antibiotiques vis-à-vis des souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème avec notamment la minocycline qui présentait la meilleure sensibilité (83,3 % ; $p = 0,15$), puis de la colistine (67 %). Par contre d'autres antibiotiques avaient montré une activité nulle comme les pénicillines (TIC, PIP et PTZ), la ciprofloxacine et la gentamicine (Tableau XI, Figure 15).

Tableau XI : Profil de sensibilité par rapport aux autres antibiotique des souches de *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème.

Micro-organisme	Résistance à l'imipénème	Nombre de souches	Nombre								
			FEP %S	CAZ %S	CIP %S	COL %S	GEN %S	IPM %S	MNO %S	PIP %S	TZP %S
<i>A. baumannii</i>	non	26	40	33,3	50	80	33,3	66,7	100	20	33,3
<i>A. baumannii</i>	oui	15	0	16,7	0	66,7	0	0	83,3	0	0

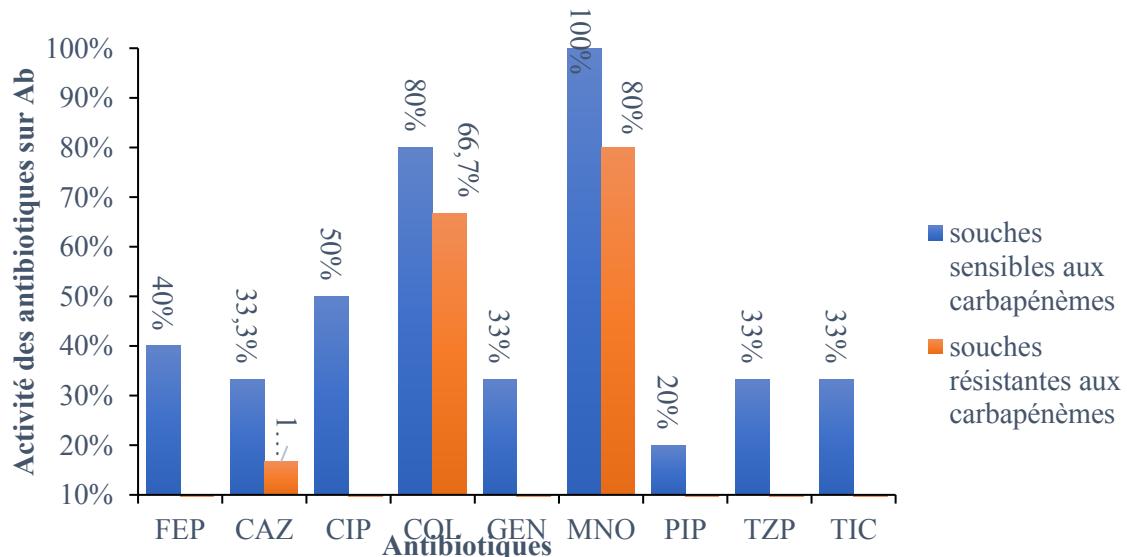


Figure 15 : Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème

VI. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif général de déterminer la prévalence des souches de *A. baumannii* résistante à l'imipénème isolées laboratoire de bactériologie-virologie du centre hospitalier national universitaire Aristide Le Dantec de janvier à décembre 2018. L'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques a été effectuée par deux méthodes :

- La méthode de diffusion en milieu gélosé par la détermination des diamètres d'inhibitions selon les recommandations du CA-SFM-2018 [22].
- La méthode automatique effectué au vitek 2® compact par la détermination des CMIs corrélée (CMI₅₀ et CMI₉₅).

VII.1. Prévalence globale des souches de *Acinetobacter baumannii*

Dans notre étude la prévalence d'isolement des souches de *A. baumannii* était de 2% avec un total de 41 souches durant l'année 2018. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvé dans une étude réalisée par Mme. Wafi Soukaina au Maroc en 2017 avec une prévalence de 1,7% (n = 40) [134]. Cette prévalence reste relativement basse par rapport à celles rapportées par une étude menée au CHU de Marrakech en 2017 (7%) [79].

Cependant des taux plus enlevés ont été rapportés en Inde en 2015 (10,2%) [78] et en Iran (24,2%) en 2016 [37].

VII.2. Distribution globale des souches de *Acinetobacter baumannii*

VII.2.1. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* isolée selon l'âge

La médiane d'âge des patients infectés par des souches *A. baumannii* était de 37 ans dont la majeure partie de leur âge était compris entre 21 et 40 ans.

Un âge moyen (37,23 ans) similaire est noté en Inde en 2015 (38 ans) [78] et en Afrique du sud en 2015 (39ans) [88].

Des études ont montré une moyenne d'âge plus élevée au Maroc en 2017 de 51 ans [134], en Espagne en 2014 de 63 ans [132] et en France en 2014 de 62 ans [15].

VI.2.2. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* isolée selon le sexe

Notre étude nous a permis de constater que la prévalence des souches de *A. baumannii* était plus élevée chez les individus de sexe féminins avec un sexe ratio de 0,86.

Ces résultats sont en parfaites contradiction avec ceux retrouvés dans plusieurs internationales où la prédominance masculine a été entièrement rapportée : au Maroc en 2017 avec un sexe ratio H/F de 2,07 [134], France en 2014 (3,3) [15] ; Afrique du sud en 2016 (1,6) [88] et en Inde en 2015 (1,2) [78].

La prédominance masculine peut être expliquée par le fait que les infections à *A. baumannii* sont souvent associées à des conditions sous-jacentes comme le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète ainsi que d'autres pneumopathies chroniques [132].

VI.2.3. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* isolée selon le service hospitalier

Dans notre étude la majorité des souches était isolée des services de chirurgie (24,20%), de médecine interne (22%), d'anesthésie-réanimation (19,5%).

Nos résultats rejoignent ceux des données de la littérature, qui avaient montré jusque-là un taux d'isolement plus important de *A. baumannii* dans les services de chirurgie et de réanimation [107]. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude réalisée par Wafi Soukaina au Maroc en 2017 avec une prédominance manifeste au niveau des services de chirurgie (47,5%) [134].

Cependant nos résultats sont contradictoires avec l'étude réalisée par Aniswalid BHK et al., à l'hôpital Tahar Sfar de Mahdia où les services de réanimation constituaient la majeur partie des isolats (71%) [1].

Le terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives font que le risque de colonisation et d'infection est plus important dans les services de chirurgie et des unités de soins intensifs [107].

VI.2.4. Distribution des souches de *Acinetobacter baumannii* isolée selon les produits pathologiques

Dans cette étude la majeure partie des souches isolées, provenait des urines (29%), des pus (24%) et des hémocultures (15%).

Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude réalisés au Maroc en 2017 [134] où la répartition des isolats de *A. baumannii* prédominée au niveau des urines (42,5%).

Nos résultats sont contradictoires à ceux retrouvés par Aniswalid BHK et al., à l'hôpital Tahar Sfar de Mahdia [1], dans lesquelles les voies aériennes représentait (53 %) et à ceux réalisés par Kaur AB et al., en Inde en 2015 avec une prédominance des prélèvement de pus (27,6%) [78].

VI.3. Activité des antibiotiques sur les souches de *Acinetobacter baumannii*

VI.3.1. Les carbapénèmes

Les souches de *A. baumannii* isolées durant notre étude présentaient une résistance aux carbapénèmes soit (41,5%).

Des résultats similaires portant sur la résistance aux carbapénèmes des isolats de *A. baumannii* ont été retrouvé en Inde en 2015 (42,6%) [78]. Des taux de résistance plus faible ont été retrouvé dans une étude réalisée en France en 2015 (15,2%) [72]. Des taux de résistance plus élevé à l'imipénème ont été retrouvé dans des études réalisées par Aniswalid BHK et al. à l'hôpital Tahar Sfar de Mahdia (72,5%) [1], en Jordanie (97,4%) [5], au Maroc (72,5%) [134], en Espagne (74,1%) [132] et en Afrique du Sud (86%) [88].

L'évolution de la résistance à l'imipénème est probablement liée à la prescription empirique et non contrôlée de l'imipénème, des céphalosporines de troisième

génération (C3G) et des fluoroquinolones. En effet, la relation entre la pression exercée par l'utilisation des C3G et la sélection de souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème, même lorsque ces céphalosporines sont utilisées pour le traitement d'autres espèces bactériennes, a été rapportée dans la littérature [85].

VI.3.2. Les céphalosporines

Les souches de *A. baumannii* isolées, avaient montré un taux de résistance à la céfèpime (68,80%) et la ceftazidime (69,20%).

Cependant les souches résistantes aux carbapénèmes ont été associées à une sensibilité faible à la ceftazidime (16,7 %) et une résistance élevée de 83,3%.

Une étude réalisée en Inde en 2015 a donné des résultats similaires avec une résistance plus élevée pour la ceftazidime (97,8%) par rapport à la céfèpime (95,8%) [78].

Les résistances aux céphalosporines durant notre étude étaient plus faibles que celles retrouvées durant une étude réalisée au Maroc en 2017 montrant une résistance de l'ordre de 85% pour la ceftazidime et la céfèpime [134]. La résistance aux céphalosporines était plus élevée, dans les études réalisées en Jordanie (100%) en 2015 [5] et en France (91%) en 2014 [15].

En effet, l'espèce de *A. baumannii* possède naturellement des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines notamment l'hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques auxquels va se rajouter sa capacité à acquérir facilement de la résistance en impliquant plusieurs mécanismes de résistance enzymatique, par efflux et par imperméabilité [32].

VI.3.3. Les aminosides

Durant notre étude les souches de *A. baumannii* avaient montré une résistance à la gentamicine (61,10%) .

Par contre la gentamicine ne présentait aucune activité (une résistance à 100%) sur les souches résistantes à l'imipénème.

Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés en Afrique du sud en 2015 [88] et en Espagne en 2014 [132] avec une résistance à la gentamicine respectivement de l'ordre de 67% et 68%. Cependant nous avons noté une résistance plus élevée (87,9%) avec l'étude réalisée en Jordanie par Batarseh A. et al., en 2015 [5]. Par contre l'étude réalisée par Elouennass M et al. ; au Maroc en 2001 a révélé un taux de résistance plus faible à la gentamicine (47,1%) [46].

VI.3.4. La Colistine

La colistine avait montré une très faible résistance sur les souches de *A. baumannii* (17,4 %) et une sensibilité (82,60%).

En effet, résistantes aux carbapénèmes des souches de *A. baumannii* était associée à une assez bonne sensibilité à la colistine (66,7 %).

Nos résultats sont similaires à ceux d'une étude réalisée par Chang et al., 2012, dans laquelle les souches avaient conservé une sensibilité (89,6%) vis-à-vis de cette molécule [28]. Ces résultats sont contradictoires avec ceux retrouvés dans une étude réalisée au Maroc en 2017 [134] et en Afrique du Sud 2015 [88] où le résistance à la colistine était nulle.

La résistance acquise à cette famille d'antibiotiques est variable selon les pays. A noter que la dissémination de la résistance à la colistine est rapide étant donné que les gènes codant pour les enzymes inactivatrices sont présents sur des plasmides, transposons ou cassettes au niveau des intégrons [38].

VI.3.5. Les fluoroquinolones

La ciprofloxacine avait montré une résistance très élevée sur les souches de *A. baumannii* (77,1%).

Dans notre étude la ciprofloxacine n'avait pas montré une activité vis-à-vis des souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes.

Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans des études réalisées en Afrique du Sud [88] en 2015 (72%), Wafi S au Maroc en 2017 (77,5%) [134].

Ces résultats sont contradictoires avec ceux retrouvés des études réalisées en France en 2014 [15] où la résistance à la ciprofloxacine était très faible de l'ordre de 13,6%, dans une étude réalisée en Europe (53%) [128] et dans les hôpitaux Tunisiens (54%) [119]. Cependant une résistance plus élevée a été retrouvée en Jordanie en 2015 (94,8%) [5].

Les fluoroquinolones sont des molécules couramment prescrites aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu extrahospitalier générant la sélection de souches résistantes avec le risque de transmission des gènes de résistance. Les nouvelles fluoroquinolones telle que lévofloxacine bien vrai que non testées durant notre étude seraient plus actives sur *A. baumannii* que la ciprofloxacine. La fréquence de survenue de mutation de la *gyrA* semble plus faible avec ces nouvelles fluoroquinolones [66].

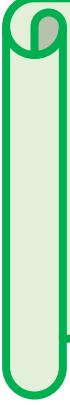
VI.3.6. Les cyclines

La minocycline avait montré une très faible résistance globale sur les souches de *A. baumannii* (9,1%) et une sensibilité (90,9%).

Les cyclines avec notamment la minocycline avaient montré la meilleure sensibilité sur les souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmases (83,3%).

L'étude réalisée par Castanheira et al., en 2014 confirme les résultats de notre étude avec la minocycline qui conservait une bonne sensibilité (80%) vis-à-vis des souches résistantes aux carbapénèmases [24]. Selon l'étude réalisée par Ritchie, Garavaglia-Wilson et al. 2014 [114], la minocycline, est un antibiotique à large spectre de la famille des tétracyclines qui a été proposé pour le traitement de *A. baumannii* multi résistantes sur la base de son degré élevé de sensibilité à ce médicament son profil pharmacocinétique favorable. Par conséquent, la thérapie à la minocycline a un taux de réussite et une tolérance très élevée. Cependant, depuis l'introduction de la minocycline, environ 20% des isolats de *A. baumannii* l'ont été résistantes. Le principal déterminant de la résistance à la minocycline est

la pompe à efflux TetB [114], cependant l'ensemble des souches de *A. baumannii* non résistante à l'imipénème isolées ont été sensible à la minocycline.



CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS



L'espèce *A. baumannii* occupe une place importante en pathologie hospitalière en raison de sa grande capacité à induire des infections nosocomiales, sa fréquence d'isolement et sa capacité à acquérir une résistances exponentielle aux antibiotiques. Par conséquent, cette bactérie doit impérativement faire l'objet de programmes nationaux et internationaux de surveillance dans tous les pays. Au cours de la période d'étude, 41 souches de *A. baumannii* avaient été isolées et identifiées en utilisant les techniques conventionnelles de bactériologie (coloration de Gram, oxydase et l'aptitude de croissance à une température de 44 °C), les caractères biochimiques à l'aide de l'automate Vitek 2®. La sensibilité aux antibiotiques fut réalisée avec l'automate Vitek 2® et la technique de diffusion en milieu gélosé.

De ce fait, les résultats obtenus ont montré la place importante qu'occupe *A. baumannii* dans les infections nosocomiales au sein du CHNU Le Dantec.

- Sur les 1989 souches de bactéries isolées durant l'année 2018, 41 souches appartenaient à l'espèce de *A. baumannii* soit une prévalence de 2 %.
- La prévalence des souches de *A. baumannii* était plus élevée chez les patients de sexe féminin que chez ceux de sexe masculin avec un sexe ratio H/F égale 0,86.
- Ces souches étaient isolées surtout chez des malades hospitalisés (68 %).
- La plupart des souches étaient isolées dans les services hospitaliers dont les plus représentés sont : les services de chirurgies (24,20 %), de médecine interne (22%) d'anesthésie-réanimation (19,50%), ensuite les services de cardiologie (4,90%) de gynécologie (4,90%), la pédiatrie (4,90%), de l'institut Curie (4,90%), d'accueil (4,90%) et autres (9,80%).
- La majorité des souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème ont été isolées au service de médecine interne avec une prévalence de 29,41 %, suivie des services de chirurgies (23,53%), ainsi les services de pédiatrie,

d'anesthésie réanimation et de cardiologie représentent chacune (11,76%) et autres services (11,78%).

- La majeure partie des souches de *A. baumannii* était isolée dans les urines (29%), suivi des pus (24%), des hémocultures (15%), ainsi que des expectorations (7%) et des liquides bronchiques (7%) ensuite des cathéters (5%), des prélèvements vaginaux (5%) des bouts de sonde (5%) et enfin des liquide de dialyse péritonéale (3%) .
- Notre étude a montré un taux de résistance élevé aux antibiotiques suivants : pipéracilline (86,10%), ticarcilline (80 %) ; ceftazidime (69%), céfèpime (68,80%) ; gentamicine (61,10%) et la ciprofloxacine (77%) et la sulfaméthoxazole/trimétoprime (55,60%).
- Une résistance faible a été notée avec la colistine (17,40%) et pour la minocycline (9,1%).
- Durant notre étude la résistance des souches de *A. baumannii* à l'imipénème était de 41,5%.
- La sensibilité des souches de *A. baumannii* résistantes à l'imipénème était plus élevée avec la minocycline (83,30%) et la colistine (67%).

L'espèce de *A. baumannii* reste un agent redouté dans les infections nosocomiales parce que c'est un adversaire difficile à contrôler et à éliminer, et le traitement optimal des infections aux souches multi résistantes reste encore à établir. Nous proposons, à la lumière des résultats obtenus, la mise en œuvre de quelques mesures devant déboucher sur un meilleur contrôle de ce phénomène de multi-résistance aux antibiotiques.

➤ **À l'endroit des cliniciens du CHNU A. Le Dantec :**

- De collaborer étroitement avec les microbiologistes ;
- De remplir correctement les bulletins d'analyse afin de fournir le maximum d'informations concernant les patients pour faciliter la collecte des données épidémiologiques sur les BMR ;

- De se désinfecter les mains avec une solution hydro-alcoolique avant et après tout contact avec la peau saine d'un patient et cela pendant minimum 30-60 secondes. Il est également interdit au personnel soignant de porter lors des soins, des bijoux, des faux ongles, des ongles longs ainsi que l'usage de nouveaux gants à chaque geste. Le lavage des mains avec de l'eau et du savon doit se faire après chaque manipulation ;
- D'éviter les prescriptions probabilistes d'antibiotiques pour une durée dépassant 3 jours le temps d'avoir les résultats du laboratoire enfin de réajuster le traitement et mettre en place les bonnes pratiques de prescription d'antibiotiques aussi bien dans la communauté qu'à l'hôpital.

➤ **A l'endroit du personnel du laboratoire de bactériologie :**

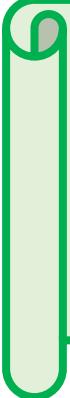
- De remplir correctement les différentes rubriques des registres du laboratoire et assurer un bon archivage des supports de collecte de données disponibles ;
- De continuer à conserver les souches de BMR pour des caractérisations moléculaires ultérieures ;
- De rendre les résultats des antibiogrammes dans les plus brefs délais ;
- D'assurer une surveillance continue de la circulation des AbMR au niveau des principaux services d'hospitalisation ;
- De sensibiliser les médecins vétérinaires sur l'utilisation abusive des antibiotiques chez les animaux à des buts non thérapeutiques.

➤ **A l'endroit de l'administration du CHNU A. Le Dantec :**

- De redynamiser le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) ;
- De mettre en place un système de formation continue du personnel des différents services impliqués dans le CLIN ;
- De doter régulièrement en matériel et réactifs le laboratoire de bactériologie ;
- De mettre en réseau les données clinico-biologiques pour une meilleure surveillance des infections nosocomiales à BMR.

➤ **A l'endroit des autorités sanitaires du Sénégal**

- Aider les laboratoires et la Direction des laboratoires notamment à disposer de plus de moyens pour mettre en place un réseau de surveillance d'épidémiologie moléculaire des BMR au Sénégal à travers la Direction de la Qualité, de la Sécurité et de l'Hygiène hospitalières (DQSHP) ;
- De mettre à jour le Guide de bon usage des antibiotiques et de le mettre à la disposition des prescripteurs ;
- De valider et de diffuser le plan d'action national (PAN) sur la lutte contre la résistance aux antimicrobiens (RAM). De faciliter la disponibilité des antibiotiques de dernier recours, encore actifs sur les AbMR tels que l'imipénème, colistine et la minocycline.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aniswalid BHK, Khedh M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches *d'Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia. Lettre à la rédaction / Med et mal Infect 2010; 40:126-8.
2. Antonio CS, Neves PR, Medeiros M, et al. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the blaOXA143 gene in Brazilian hospitals. Antimicrob Agents and Chemother. 2010; 55:1322-3.
3. Arduino MJ, Carr J, Swenson J et al. Schematic representation of *A. baumannii*. Centers for Disease Control and Prevention. Public health image library, 2004.
4. Badave GK, Kulkarni D. Biofilm Producing Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Challenge. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9:DC08-DC10.
5. Batarseh A, Al-Sarhan A, Maayteh M, et al. Antibiogram of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical specimens at King Hussein Medical Centre, Jordan: a retrospective analysis. Easern Med Health J 2015; 21(11):828-34.
6. Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol.* 1968; 95(5):1520-41.
7. Beavers SF, Blossom DB, Wiemken TL, et al. Comparison of risk factors for recovery of *Acinetobacter baumannii* during outbreaks at two Kentucky hospitals, 2006. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974).* 2009; 124(6):868-74.
8. Beijerinck M. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. Versl K Akad. Wetensch. Amsterdam 1911;19:1092-103.
9. Bergogne-Berezin E. The increasing significance of outbreaks of *Acinetobacter spp.* : the need for control and new agents. *J Hosp Infect.* 1995; 30:441-52.
10. Bergogne-Bérénin E. Dellamonica P. Antibiothérapie en pratique clinique. Masson, Paris, 1999, 2^{ème} édition. :33-37,48, 66-8.

- 11.** Bergogne-Bérénin E, Joly-Guillou ML, Towner KJ, editors. *Acinetobacter*, microbiology, epidemiology, infections, management. Boca Raton: CRC Press; 1996. p. 133-83.
- 12.** Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56(6):432-6.
- 13.** Borer A, Gilad J, Porat N, et al. Impact of 4% chlorhexidine whole-body washing on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* skin colonisation among patients in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007; 67(2):149-55.
- 14.** Borges-Walmsley MI, McKeegan KS, Walmsley AR. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J*. 2003; 376:313-38.
- 15.** Boscher C. épidémie à *Acinetobacter baumannii* multirésistant dans un service de réanimation polyvalente: évaluation par cas-témoins de l'impact de l'antibiothérapie .Thèse Pharm Lorraine ; 2014.91p.
- 16.** Bou G, Martinez-Beltran J. Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44:428-32.
- 17.** Bouvet PJ, Joly-Guillou ML. *Acinetobacter*. In ESKA (ed) *Précis de bactériologie clinique*. 2000:1239-56.
- 18.** Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the Genus *Acinetobacter* with the Recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and Emended Descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol* 1986; 36:228-40.

- 19.** Bouvet PJM, Joly-Guillou ML. *Acinetobacter*. In: Freny J, Renaud F, Hansen W, Bollet C, editors. *Précis de Bactériologie Clinique*. Paris : Eska ; 2000. p. 1239-58.
- 20.** Brahmi N, Beji O, Abidi N, et al. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *J. Infect. Chemother.* 2007; 13(6):400-4.
- 21.** Brisou J, Prevot AR. [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group]. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1954 ;86(6):722-8.
- 22.** CA-SFM2018. Disponible sur : <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjYuruMgY3tAhWNUcAKHQIdAOYQFjAAegQIBxAC&url=https%3A%2F%2Fwww.sfm-microbiologie.org%2Fwpcontent%2Fuploads%2F2018%2F12%2FCASF MV2 SEPTEMBRE2018.pdf&usg=AOvVaw1JVnomBxf3GC83jVt8wFKY>. consulté le 18/11/2020 .
- 23.** Cabrera H, Skoczdopole L, Marini M, et al. Necrotizing gangrene of the genitalia and perineum. *Int J Dermatol.* 2002; 41(12):847-51.
- 24.** Castanheira M, Mendes RE, Jones RN. Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):S367-S373.
- 25.** Catel-Ferreira M, Coadou G, Molle V, et al. Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 9:2053-6.
- 26.** Cay R, Rodriguez MC, Espinal P, et al. Analysis of genes encoding for penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:5907-13.
- 27.** Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, et al. Les Bétalactamines. *EMC Maladies Infectieuses* 2004; 1(3):129-202.

- 28.** Chang KC, Lin MF, Lin NT, et al. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2012; 45(1):37-42.
- 29.** Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*. 2001; 120(4):1072- 7.
- 30.** Choi AH, Slamti L, Avci FY, et al. The *pgaABCD* locus of *Acinetobacter baumannii* encodes the production of poly-beta-1-6-N-acetylglucosamine, which is critical for biofilm formation. *J Bacteriol.* 2009 ;191:5953-63.
- 31.** Choi CH, Lee JS, Lee YC, et al. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol.* 2008; 8:216-27.
- 32.** Correa AG. *Acinetobacter*. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2014; 1568-72.
- 33.** Courvalin P, Bingen E, Leclercq R. L'antibiogramme. 3ème édition. Science & Technologie. Paris : Eska ; 2012.
- 34.** Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, et al. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4389-93.
- 35.** Damier-Piolle L, Magnet S, Bremont S, et al. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:4389-93.
- 36.** Damier-Piolle L, Magnet S, Bremont S, et al. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump exffluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:557-62.
- 37.** Darvishi M. Virulence Factors Profile and Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Infections Recovered from Immunosuppressive Patients. *Biomed Pharmacol J.* 2016; 9(3):1057-62.

- 38.** Durante-Mangoni E, Del Franco M, Andini R, et al. Emergence of colistin resistance without loss of fitness and virulence after prolonged colistin administration in a patient with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Elsevier. 2015; 82(3):222-6.
- 39.** de Breij A, Eveillard M, Dijkshoorn L, et al. Differences in *Acinetobacter baumannii* strains and host innate immune response determine morbidity and mortality in experimental pneumonia. *PLoS ONE* 2012; 7(2):e30673.
- 40.** de Breij A, Haisma EM, Rietveld M, et al. Three-dimensional human skin equivalent as a tool to study *Acinetobacter baumannii* colonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(5):2459-64.
- 41.** Decré D. *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation. *RFL*. 2012; 42(441):43-52.
- 42.** Devaud M, Kayser FH, Bachi B. Transposon-mediated multiple antibiotic resistance in *Acinetobacter* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; 22:323-9.
- 43.** Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5:939-51.
- 44.** dos Santos SSM, Fukita VG, Dias SVL, et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Brazilian intensive care unit. *J Hosp Infect* 2009; 72:365-8.
- 45.** Ellis TN, Kuehn MJ. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74:81-94.
- 46.** Elouennass M, Bajjou T, Baaj AJ. Infection à *Acinetobacter* en milieu hospitalier. *Biologie Infectiologie*. 2001; Tome VII(1):5-15.
- 47.** Endimiani A, Luzzaro F, Migliavacca R, et al. Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:2211-4.

- 48.** Espinal P, Martí S, Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Hosp Infect*. 2012; 80(1):56-60.
- 49.** Evans HL, Dellit TH, Chan J, et al. Effect of chlorhexidine whole-body bathing on hospital-acquired infections among trauma patients. *Arch Surg*. 2010; 145(3):240-6.
- 50.** Eveillard M, Joly-Guillou ML. Emerging *Acinetobacter baumannii* infections and factors favouring their occurrence. *Pathol Biol*. 2012; 60(5):314-9.
- 51.** Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhoriès H, Joly-Guillou M-L. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int J Infect Dis* 2013; 17(10):e802- 5.
- 52.** Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993; 94(3):281-8.
- 53.** Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, et al. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26:857-8.
- 54.** Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* : a systematic review of the literature. *J. Hosp. Infect*. 2006; 64(1):7-15.
- 55.** Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35(2):194-9.
- 56.** Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin. Infect. Dis*. 2006; 42:692-9.
- 57.** Francois J, Chomarat M, Weber M, et al. De l'antibiogramme à la prescription. BIOMERIEUX, 2ème édition. 2003; 33(11):8-22.

- 58.** Gallagher LA, Ramage E, Weiss EJ et al. Resources for genetic and genomic analysis of emerging pathogen *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 2015; 197(12):2027-35.
- 59.** Garnacho MJ, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2010; 23:332-9.
- 60.** Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6):848-54.
- 61.** Gheorghe I., Novais Â, Grosso F, et al. Snapshot on carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Bucharest hospitals reveals unusual clones and novel genetic surroundings for *bla*_{OXA-23}. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70:1016-20.
- 62.** Goldstein FW, Labigne-Roussel A, Gerbaud G, et al. Transferable plasmid-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter*. *Plasmid* 1983; 10:138-47.
- 63.** Guillemot D. Risque collectif lié à l'antibiothérapie. Actualité et dossier en santé publique-Rev HCSP 1999; (27):38-41.
- 64.** Gyssens IC, Van den Broek PJ, Kullberg BJ, et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30(5):724-7.
- 65.** Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, et al. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32(7):1055-61.
- 66.** Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M, et al. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44:2211-3.

- 67.** Heritier C, Poirel L, Fournier E, et al. Characterization of a naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:4174-9.
- 68.** Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal1 in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 2:123-30.
- 69.** <http://www.humenhealth.com/wpcontent/uploads/2011/05/Acinetobacter-baumannii21.jpg>
- 70.** <https://www.rts.ch/decouverte/sante-et-medecine/recherche-et-techniques/9824538-quelleest-la-difference-entre-une-infection-microbienne-et-une-toxicite.html>
- 71. 69.** Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann. Pharmacother*. 2004; 38:1449-59.
- 72. 70.** Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 868-73.
- 73.** Joly-Guillou ML, Kempf M. *Acinetobacter* : épidémiologie et diagnostic microbiologique - ClinicalKey. *Biol Med (Paris)*. 2013; 8(4):1-8.
- 74.** Jung J, Park W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2015; 99:2533-48.
- 75.** Juni E, Janik A. Transformation of *Acinetobacter calcoaceticus* (*Bacterium anitratum*) *J. Bacteriol*. 1969; 98:281-8.
- 76.** Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, et al. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrobial Chemother*. 2011; 66:1260-2.
- 77.** Katz MH. Multivariable analysis. A practical guide for clinicians. Cambridge University Press Ed. Cambridge; 1999:208p.

- 78.** Kaur A, Gill AK, Singh S et al. Prevalence and antibiogram of *Acinetobacter spp.* isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital, Bathinda. *Int J Health Sci Res.* 2016; 6(6):83-89.
- 79.** Khaldi H. Epidémiologie de l'infection à *Acinetobacter baumannii* au CHU de Marrakech. Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii*. Thèse Med Marrakech ; 2017. 131p.
- 80.** Kim CH, Jeong YJ, Lee J, et al. Essential role of toll-like receptor 4 in *Acinetobacter baumannii*-induced immune responses in immune cells. *Microb Pathog.* 2013; 54:20-25.
- 81.** Kwon SO, Gho YS, Lee JC, et al. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS Microbiol Lett.* 2009; 297 :150-6.
- 82.** Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *J Med Microbiol* 2009; 58:1499-507.
- 83.** Krol V, Hamid NS, Cunha BA. Neurosurgically related nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis: report of two cases and literature review. *J Hosp Infect* 2009; 71:176-80.
- 84.** Larousse médical [en ligne]. Disponible sur :
http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/r%C3%A9sistance_aux_m%C3%A9dicaments_anti-infectieux/15836 consulté le 06/08/2014. (Consulté le 18/11/2020).
- 85.** Lee SO, Kim NJ, Choi SH et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:224-8.

- 86.** Lemée L. Quels critères microbiologiques pour définir une colonisation ou une infection à *Staphylococcus aureus* et à *Pseudomonas aeruginosa* ? Rev. Mal. Respir. 2003; 20(2): 69-78.
- 87.** Lessel EF. International Committee on Nomenclature of Bacteria Subcommittee on the Taxonomy of *Moraxella* and Allied Bacteria. Int J Syst Evol Microbiol. 1971; 21:213-4.
- 88.** Lowings, M., Ehlers, M.M., Dreyer, A.W. *et al.* High prevalence of oxacillinases in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from the Tshwane region, South Africa-an update. *BMC Infect Dis.* 2015; 15(521):1525-29.
- 89.** Luke NR, Sauberan SL, Russo TA, et al. Identification and characterization of a glycosyltransferase involved in *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharide core biosynthesis. *Infect Immun.* 2010; 78:2017-23.
- 90.** Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:557-62.
- 91.** Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J. Global Infect Dis* 2010; 2:291-304.
- 92.** McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev.* 2013; 37:130-55.
- 93.** Meritxell G, Marina R, Rafael L. Emerging therapies for multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Trends Microbiol* 2013; 21:157-163.
- 94.** Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, et al. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(7):716-21.

- 95.** Naas T, Coignard B, Carbone A, et al. VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1214-22.
- 96.** Nemec A, Dolzani L, Brisse S, et al. Diversity of aminoglycoside resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol* 2004; 53:1233-40.
- 97.** Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly Ac). *Res Microbiol*. 2011; 162(4):393-404.
- 98.** Niu C, Clemmer KM, Bonomo RA, et al. Isolation and characterization of an autoinducer synthase from *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol*. 2008;190 :3386-92.
- 99.** Nowak J, Seifert H, Higgins PG. Prevalence of eight RND-efflux pump genes in epidemiologically characterised *Acinetobacter baumannii* of worldwide origin. *J. Med. Microbiol*. 2015; 64(6):630-35.
- 100.** Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, et al. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6):1369-75.
- 101.** Oncül O, Keskin O, Acar HV, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect* 2002; 51:47-51.
- 102.** Ong CW, Lye DC, Khoo KL, et al. Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. *Respirology* 2009; 14(8):1200-5.
- 103.** O'Neill E, Humphreys H, Phillips J, et al. Third-generation cephalosporin

resistance among Gram-negative bacilli causing meningitis in neurosurgical patients: significant challenges in ensuring effective antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(2):356-9.

104. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:4943-60.

105. Parker T. The colonial growth displayed by an unknown species of Gram-negative bacteria of the genus, *Acinetobacter*. Centers for Disease Control and Prevention. Public health image library, 2014.

106. Paul G, Joly-Guillou ML, Bergogne-Berezin E, et al. Novel carbenicillin-hydrolyzingb-lactamase (CARB-5) from *Acinetobacter calcoaceticus* var anitratus. *FEMS Microbiol Lett.* 1989; 50:45-50.

107. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21(3):538-82.

108. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51:3471-84.

109. Poirel L, Corvec S, Rapoport M, et al. Identification of the novel narrow-spectrum beta-lactamase SCO-1 in *Acinetobacter spp.* From Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:2179-84.

110. Poirel L, Marque S, Heritier C, et al. OXA-58, a novel class D (beta)-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:202-8.

111. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, Epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(1):24-38.

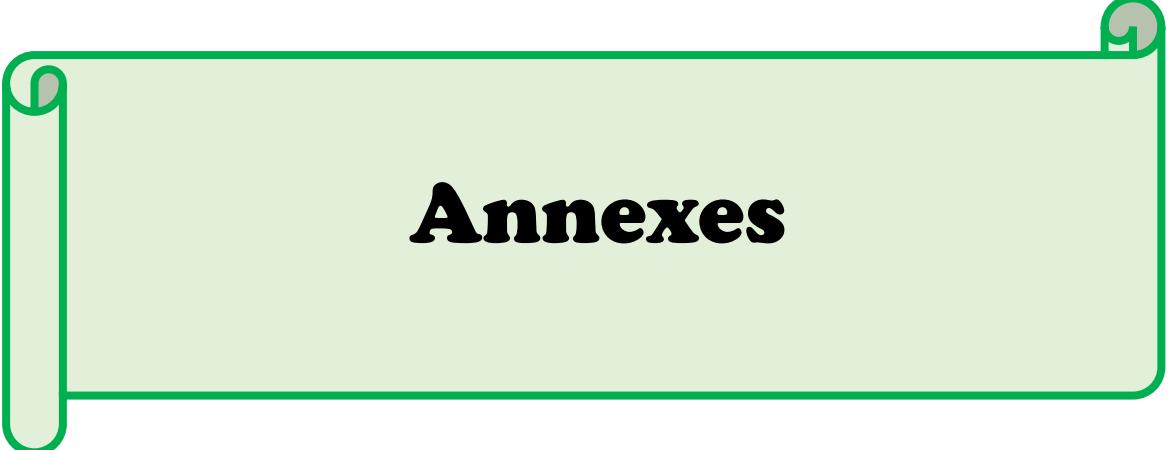
- 112.** Punpanich W, Nithitamsakun N, Treeratweeraphong V, et al. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(11):e811-e815.
- 113.** Rice, LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases.* 2008; 197(8):1079-81.
- 114.** Ritchie DJ, Garavaglia-Wilson A. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2014; 59 Suppl 6:S374-S380.
- 115.** Robledo IE, Aquino EE, Sante MI, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter spp.* in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1354-7.
- 116.** Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, et al. Germany, Italy, Spain and the UK as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(4):307-14.
- 117.** Rossau R, Van Landschoot A, Gillis M, et al. Taxonomy of *Moraxellaceae* fam. nov., a New Bacterial Family To Accommodate the Genera *Moraxella*, *Acinetobacter*, and *Psychrobacter* and Related Organisms. *Int J Syst Bacteriol. Microbiol Soc.* 1991; 41(2):310-19.
- 118.** Russo TA, Luke NR, Beanan JM, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun.* 2010; 78:3993-4000.
- 119.** Saidani M, Bouallegue O, Mimouna F, et al. État actuel de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. *Microb Hyg Ali.* 2003; 15:40-3.
- 120.** Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multi drug resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military

health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 2007; 44(12):1577-84.

- 121.** Shakil S, Khan AU. Detection of CTX-M-15-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains from urine from an Indian hospital. J Chemother. 2010; 22:32-47.
- 122.** Skerman V, McGowan V, Sneath P. Approved Lists of Bacterial Names (Amended). ASM Press; 1989. Disponible sur: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK814/>) (Consulté le 18/11/2020).
- 123.** Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population based study. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53(10):4264-9.
- 124.** Talansier JL. Evaluation des pratiques professionnelles : Revue de pertinence de l'utilisation des carbapénèmes au CHR de Metz-Thionville et au CHU de Nancy. 2011.
- 125.** Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, et al. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pilus assembly system. Microbiology. 2003; 149:3473-84.
- 126.** Tunyapanit W, Pruekprasert P, Laoprasopwattana K, Chelae S. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated from hospital patients. Science Asia 2014; 40:28-34.
- 127.** Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan OG, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit: Risk factors and impact on mortality. J Crit Care 2011; 26(5):460-7

- 128.** Turner PJ, Greenhalgh JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9:563-7.
- 129.** Vahaboglu H, Ozturk R, Aygun G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey : a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2265-9.
- 130.** Valérie D. Manifestations cliniques et traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*. *RFL*. 2012; (441):43-52.
- 131.** van den Broek PJ, Arends J, Bernards AT, et al. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in the Netherlands during the period 1999-2001. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:837-43.
- 132.** Villar M, Cano ME, Gato E, et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(5):202-10.
- 133.** Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009; 302(21):2323-9.
- 134.** Wafi S. Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* Thèse Med FES ; 2017; 85:145p.
- 135.** Wendt C, Dietze B, Dietz E, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35(6):1394-7.
- 136.** WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [WWW Document], 2017.
- 137.** Williamson R, Collatz E, Gutmann L. Mechanisms of action of beta-lactam antibiotics and mechanisms of non-enzymatic resistance. *Presse Med.* 1986; 20:2282-9.

- 138.** Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3):309-17.
- 139.** Yang H, Hu L, Liu Y, et al. Detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in China. *J. Chemother.* 2016; 28(5):443-5.
- 140.** Zarrilli R, Vitale D, Di Popolo A, et al. A plasmid-borne blaOXA-58 gene confers imipenem resistance to *Acinetobacter baumannii* isolates from a Lebanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4115-20.
- 141.** Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005; 3:23-39.
- 142.** Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007; 67:1027-52.
- 143.** Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010; 51(11):S131-5.
- 144.** Zimbler DL, Penwell WF, Gaddy JA, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Biometals.* 2009; 22(1):23-32.
- 145.** Zohoun A, Dao I, Karfo R, et al. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis in postoperative neurosurgery: a case study. *Pathol Biol (Paris).* 2012; 60(2):e6-8.



Annexes

Annexe I

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme de *A. baumannii* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2018) [22].

5.3. *Acinetobacter* spp.

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1) Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Inoculum : 5x10 ⁵ CFU/ml. Inoculation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Lecture: en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%. Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.	Méthode par diffusion en milieu gélose. Milieu : gélose de Mueller-Hinton. Inoculum: 0,5 McFarland. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Souche contrôle : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.
Liste standard Ticarcilline Ticarcilline-acide clavulique Piperacilline Piperacilline-tazobactame Céftazidime ou céftriaxone Ceftazidime Céfèpime Imipénème Gentamicine Tolaramycine Amitikacine Ciprofloxacine Levofloxacine	Liste complémentaire Méropénème Netilmicine Cotrimoxazole Tétracycline ou minocycline ou doxycycline Colistine

Fluorquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluorquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.						
Ciprofloxacine	1	1	5	21	21	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2 voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
Levofloxacine	0,5	1	5	23	20	
Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière de fortes posologies.						
Amikacine	8	16	30	19	17	
Gentamicine	4	4	10	17	17	
Néomycine	4	4	10	16	16	
Tobramycine	4	4	10	17	17	
Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou intermédiaires à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.						
Doxycycline	4	8	30	13	10	
Minocycline	4	8	30	16	13	
Tétracycline	4	8	30	15	12	
Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Colistine	2 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A	1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique.
Triméthoprime-sulfaméthoxazole ²	2	4	1,25-23,75	14	11	2. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le ratio 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pipéacilline	16	64	100	21	18	
Pipéacilline-tazobactam	16	64	100/10	21	18	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de pipéacilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarcilline	16	64	75	20	15	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole ²	16	64	75/10	20	15	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulique est fixée à 2 mg/L.
Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfotaxime	8	16	30	18	15	
Céfotaxime	8	32	30	23	15	
Céfotaxime	8	16	30	18	15	
Céfotaxime	8	32	30	21	14	
Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Entépénème	—	—		—	—	
Imipénème	2 ¹	8	10	23	17	
Membrénème	2	8	10	21	15	



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes Condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

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

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par
délégation

Le Doyen

RESUME

Introduction & Objectifs : L'émergence et l'augmentation de l'incidence des infections à *Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes est inquiétante et constitue un problème majeur de santé publique. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des *A. baumannii* multi-résistantes (AbMR) aux antibiotiques isolées au laboratoire de bactériologie-virologie du CHNU Le Dantec.

Matériel et méthodes : C'est une étude transversale (rétrospective et prospective) portant sur des souches de *A. baumannii* isolées durant l'année 2018. L'identification et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisées par la mini galerie d'identification et de l'automate vitek® 2 (BioMérieux), ainsi que l'étude de la sensibilité par le vitek 2 et l'antibiogramme standard.

Résultats : Un total de 41 souches de *A. baumannii* a été isolé. Les souches étaient surtout retrouvées chez les patients hospitalisés (68,29 %) et étaient plus fréquentes chez les femmes avec un sexe ratio de 0,86. La majorité des souches était isolée en chirurgie (24,20 %), en médecine interne (22%) et en anesthésie-réanimation (19,50%). La plupart était isolée des urines (29 %), des pus (24%) et des hémocultures (15%). La résistance des souches de *A. baumannii* à l'imipénème était (41,5%). Les souches de résistantes à l'imipénème avait une sensibilité à la minocycline (83,30%), la colistine (67%) et la céphazidime (16,7%).

Conclusion : Ces résultats confirment la nature multirésistante de *A. baumannii* et son caractère nosocomial. Le contrôle de sa diffusion et son éradication doivent être une priorité absolue dans le monde. Ceci suggère une surveillance continue des phénotypes et génotypes de résistance pour une meilleure prise charge de ces infections.

Mots-clés : *Acinetobacter baumannii* ; Carbapénèmes ; AbBMR