

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 72

**PNEUMOPATHIE NOSOCOMIALE A ACINETOBACTER
BAUMANNII EN REANIMATION**

**A PROPOS DE 155 PRELEVEMENTS DISTAUX PROTEGES
A L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Samya CHAHMOUT

Née le 15 Décembre 1986 à Ksar El Kebir

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Acinetobacter baumannii – Pneumopathie nosocomiale – Résistance – Prévention

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOUKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

RAPPORTEUR

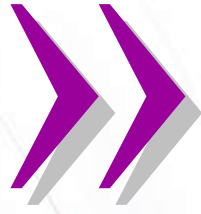
Mr. S. MRANI

Professeur Agrégé de Virologie

Mr. A. AIT ALI

Professeur Agrégé de Chirurgie Viscérale

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا
ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

ω

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1. Pr. CHKILI Taieb | Neuropsychiatrie |
| <u>Janvier et Décembre 1976</u> | |
| 2. Pr. HASSAR Mohamed | Pharmacologie Clinique |
| <u>Mars, Avril et Septembre 1980</u> | |
| 3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam | Neurochirurgie |
| Pr. MESBAHI Redouane | Cardiologie |
| <u>Mai et Octobre 1981</u> | |
| 5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 6. Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |
| <u>Mai et Novembre 1982</u> | |
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |
| <u>Novembre 1983</u> | |
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane

Rhumatologie
Cardiologie

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie - Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-physiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-physiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale

54. Pr. CHKOFF Rachid
 55. Pr. KHARBACH Aïcha
 56. Pr. MANSOURI Fatima
 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 58. Pr. SEDRATI Omar*
 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 61. Pr. ATMANI Mohamed*
 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 67. Pr. BENSOUDA Yahia
 68. Pr. BERRAHO Amina
 69. Pr. BEZZAD Rachid
 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
 71. Pr. CHANA El Houssaine*
 72. Pr. CHERRAH Yahia
 73. Pr. CHOKAIRI Omar
 74. Pr. FAJRI Ahmed*
 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 76. Pr. KHATTAB Mohamed
 77. Pr. NEJMI Maati
 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
 82. Pr. BENOUDA Amina
 83. Pr. BENSOUDA Adil
 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 86. Pr. CHRAIBI Chafiq
 87. Pr. DAOUDI Rajae
 88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 91. Pr. FELLAT Rokaya
 92. Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne

93. Pr. JIDDANE Mohamed
 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 95. Pr. TAGHY Ahmed
 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
 98. Pr. AL BAROUDI Saad
 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 101. Pr. BENJELLOUN Samir
 102. Pr. BEN RAIS Nozha
 103. Pr. CAOUI Malika
 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 106. Pr. EL AOUAD Rajae
 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 112. Pr. ESSAKALI Malika
 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
 114. Pr. HADRI Larbi*
 115. Pr. HASSAM Badredine
 116. Pr. IFRINE Lahssan
 117. Pr. JELTHI Ahmed
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
 120. Pr. OULBACHA Said
 121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham

Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophthalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophthalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie

132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina
 137. Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 141. Pr. BARGACH Samir
 142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
 143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 144. Pr. CHAARI Jilali*
 145. Pr. DIMOU M'barek*
 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 147. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 149. Pr. FERHATI Driss
 150. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène
 151. Pr. HDA Abdelhamid*
 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 154. Pr. MANSOURI Aziz
 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 156. Pr. RZIN Abdelkader*
 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
 160. Pr. BELKACEM Rachid
 161. Pr. BELMAHI Amin
 162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 165. Pr. GAOUZI Ahmed
 166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 169. Pr. MOULINE Soumaya

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptisiologie

170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 171. Pr. OUZEDDOUN Naima
 172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 176. Pr. BIROUK Nazha
 177. Pr. BOULAICH Mohamed
 178. Pr. CHAOUIR Souad*
 179. Pr. DERRAZ Said
 180. Pr. ERREIMI Naima
 181. Pr. FELLAT Nadia
 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 183. Pr. HAIMEUR Charki*
 184. Pr. KANOUNI NAWAL
 185. Pr. KOUTANI Abdellatif
 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 188. Pr. NAZI M'barek*
 189. Pr. OUAHABI Hamid*
 190. Pr. SAFI Lahcen*
 191. Pr. TAOUFIQ Jallal
 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA
 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 195. Pr. ALOUANE Mohammed*
 196. Pr. BENOMAR ALI
 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 198. Pr. ER RIHANI Hassan
 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 200. Pr. KABBAJ Najat
 201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*
 203. Pr. KHATOURI ALI*
 204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie

286. Pr. SABBAH Farid
 287. Pr. SEFIANI Yasser
 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 291. Pr. AMEUR Ahmed *
 292. Pr. AMRI Rachida
 293. Pr. AOURARH Aziz*
 294. Pr. BAMOU Youssef *
 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 296. Pr. BENBOUAZZA Karima
 297. Pr. BENZEKRI Laila
 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 302. Pr. CHKIRATE Bouchra
 303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 307. Pr. EL MANSARI Omar*
 308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 310. Pr. HADDOUR Leila
 311. Pr. HAJJI Zakia
 312. Pr. IKEN Ali
 313. Pr. ISMAEL Farid
 314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 315. Pr. KRIOULE Yamina
 316. Pr. LAGHMARI Mina
 317. Pr. MABROUK Hfid*
 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 322. Pr. OUJILAL Abdelilah
 323. Pr. RACHID Khalid *
 324. Pr. RAISS Mohamed
 325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie

327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCHI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira
 349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 361. Pr. ALLALI Fadoua
 362. Pr. AMAR Yamama
 363. Pr. AMAZOUZI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie

364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène

479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Moutassir*	Chirurgie générale

Pr. RAISSOUNI Zakaria*

Pr. BOUAITY Brahim*

Pr. LEZREK Mounir

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. LAMALMI Najat

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. CHADLI Mariama*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Traumatologie orthopédie

ORL

Ophtalmologie

Hématologie

Anatomie pathologique

Anatomie pathologique

Physiologie

Biochimie chimie

Microbiologie

Physiologie

Biochimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Applications Pharmaceutiques

Génétique Humaine

Microbiologie

Biochimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootéchnie

Pharmacologie

Chimie Organique

Biochimie

Biologie

Biochimie

Chimie Organique

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A mon père :
Mohammed CHAHMOU

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Vous avez toujours été le meilleur exemple à suivre pour vos qualités humaines, votre préservance et votre sérieux.

J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne de votre nom, votre éducation, votre confiance et vos hautes valeurs que vous m'avez inculqué.



A ma mère :
Nadia Dahnoun

A celle qui m'est la plus chère au monde, qui a su partager chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même.

Aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour que je te porte, et ma reconnaissance quant à ton soutien permanent et tes précieux conseils.

C'est à toi maman, que je dédie aujourd'hui le fruit de ton dévouement, en espérant être à la hauteur de tes sacrifices.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder chers parents santé, bonheur et une longue vie.



À mes frères et sœurs : Najwa, hamid, Morad

Hicham et son ép. Rafika

Vous étiez toujours présents pour m'aider et me soutenir pendant toutes mes années d'études

Ces quelques lignes ne sauront exprimer tous les sentiments que je vous porte

Je vous souhaite tout le courage et le plein de bonheur,

Et J'espère que dans ce travail, vous trouveriez l'expression de mon profond amour et de mon sincère attachement.

Je ferai de mon mieux pour rester toujours à vos côtés



*Une spéciale dédicace
à mon petit frère : Nizar*

Mon amour, mon attachement pour toi est sans limite.

*Tes rires continuels et tes phrases drôles m'ont souvent réconforté
tout au long du chemin de mes études.*

Ton esprit gai et joyeux m'a été d'un grand secours.

*Je te souhaite à travers ce travail une vie pleine de bonheur,
santé et de succès.*



À mes amis,

À toutes les personnes qui me sont chères et qui m'ont toujours aidé et soutenu, particulièrement :

Sanae Bukraa, Hassna Elmahri, Hanane Chahrani, Fatima zahra Bennani, Zohra Esskouri, Lamiaa Elmoutahid

À tous mes amis

Je vous remercie tous pour votre soutien, pour vos aides, vos encouragements, et pour les moments inoubliables passés de joie en votre compagnie

En témoignage de mon attachement profond et sincère, mon amour et ma gratitude, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de succès.



*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.*

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*





Remerciements

A mon maître et Président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider et de juger ce modeste travail ;

La richesse de votre savoir, votre esprit de synthèse et votre ardeur ont toujours suscité l'admiration de vos étudiants ;

Soyez de notre grande admiration et de notre profonde considération ;

Permettez-moi de vous exprimer ma grande reconnaissance, mon profond respect et mon respectueux dévouement.

À mon maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur Agrégé de Microbiologie

Vous m'avez toujours accueilli et encouragé avec bienveillance et compréhension, c'est à vous que revient tout le mérite de ce travail ;

J'ai été profondément touchée par votre rigueur scientifique et votre précieuse attention ;

Je garderai pour toujours de vous la meilleure des impressions ;

Veillez trouver ici, cher professeur, l'expression de ma grande reconnaissance, de mes vifs remerciements, de ma profonde estime et de ma gratitude.

*À mon maître et Juge de thèse
Monsieur Saad Mrani
Professeur Agrégé de Virologie*

Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous m'avez accordée en siégeant parmi mon jury ;

J'ai pour vous le respect d'admiration qu'imposent votre compétence et vos qualités humaines ;

Permettez-moi monsieur, de vous exprimer mon immense reconnaissance et ma respectueuse estime.

*À mon maître et juge de thèse
Monsieur Abdelmounaime Ait Ali
Professeur Agrégé de Chirurgie Viscérale*

Je tiens à vous exprimer ici mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail ;

La richesse de votre savoir, votre esprit de synthèse et votre ardeur ont toujours suscité l'admiration de vos étudiants ;

Veillez trouver, dans ce travail, le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

Plan

INTRODUCTION :	1
<i>Partie théorique</i>	
I. HISTORIQUE :	5
II. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :	7
1. Caractères morphologiques.....	7
2. Caractères biochimiques.....	7
3. Caractères culturaux.....	8
4. Caractères génétiques.....	9
III. EPIDEMIOLOGIE :	11
1. Réservoir.....	11
2. Mode de transmission.....	14
3. Facteur de risque.....	15
4. Aspect épidémique.....	16
5. Données épidémiologiques.....	17
IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES :	19
1. Pneumonies nosocomiales :.....	19
2. Pneumonie communautaire acquise.....	20
3. Septicémies.....	20
4. Infection du tractus urinaire.....	21
5. Méningite.....	21
6. Traumatisme des guerres et d'autres plaies.....	22
7. Autres manifestations cliniques.....	23

V. DIAGNOSTIC :	24
1. Prélèvement.....	24
2. Examen direct	24
3. Identification	25
4. Diagnostic de pneumopathie nosocomiale	27
VI. PATHOGENECITE :	30
1. Virulence :	30
a. Lipopolysaccharide	30
b. Quorum-détection	30
c. Ilots de pathogénécité.....	31
d. Formation de biofilm	32
e. L'aquisition du fer.....	34
f. Protéines de membrane externe	36
2. Impact clinique de l'infection :	36
VII. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	38
1. Résistance naturelle.....	38
2. Résistance acquise.....	38
a. Inactivation ou modification des antibiotiques.....	39
a.1 B-lactamases.....	39
a.2 Les enzymes modifiant les aminoglycosides	44
b. Défaut de perméabilité et le système d'efflux :	46
b.1 Protéine de membrane externe	46
b.2 Pompe à efflux.....	47
c. Modification ou protection des sites cibles des antibiotiques :	51
c.1 Modification des protéines liant la pénicilline.....	51
c.2 Méthylation d'ARNr 16S.....	52
c.3 Protection des protéines du ribosome	52
c.4 Mutation dans les gènes gyrA et parC	53

VIII. TRAITEMENT :	54
1. Traitement empirique.....	54
2. Choix d'antibiotiques.....	54
3. Mode de prescription	59
4. Nouveaux agents thérapeutiques : peptides	61
IX. PREVENTION :	63
1. Mesures préventives générales.....	63
a. Gestion de l'antibiothérapie	63
b. Mesure d'hygiène et d'organisation des soins.....	63
2. Surveillance des bactéries multirésistantes	67
3. Contrôle des épidémies à <i>A baumannii</i>	68
4. vaccination	70
<i>Partie pratique</i>	
I. MATERIELS ET METHODES	72
II. RESULTATS :	77
1. Répartition d' <i>A baumannii</i> parmi les germes isolés de PN	77
2. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon l'âge	79
3. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le sexe.....	81
4. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le service.....	82
5. Résistance d' <i>A baumannii</i> aux antibiotiques	83
III. DISCUSSION :	85
1. Répartition d' <i>A baumannii</i> parmi les germes isolés de PN.....	85
2. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon l'âge	88
3. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le sexe.....	89
4. Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le service	89
5. Résistance d' <i>A baumannii</i> aux antibiotiques	91
CONCLUSION :	105
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

Liste des abréviations

BMR : bactéries multirésistantes

BLSE : β -Lactamases à spectre étendu BLSE

C3G : céphalosporines de troisième génération

CEI : cellules entières inactivées

HMIMV : Hôpital militaire d'instruction Mohamed V

HSR : hôpital des spécialités Rabat

IMP-Like: imipénème like

IMP-MBL: imipénème metallo-B-lactamase

LBA: lavage broncho-alvéolaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LPS : Lipopolysaccharide

MBL : métallob-lactamases

MFP : protéine de fusion membranaire

OXA : oxacillinases

OMP : protéines de membrane externe

PN: Pneumopathies nosocomiales

PLP : protéines liant la pénicilline

Pb : Paires de base

PNVAM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PDP : prélèvement distal protégé

SI : séquence d'insertion

UFC : unités de formation colonies

USI : unités de soins intensifs

Liste des figures

Figure 1 : <i>A baumannii</i> en culture sur gélose chocolat	9
Figure 2 : Stratégie diagnostique d' <i>Acinetobacter</i> spp au laboratoire.	26
Figure 3 : Biofilm formé par <i>A baumannii</i>	33
Figure 4: La pompe à efflux RND.	49
Figure 5: Organisation schématique des gènes ade.	49
Figure 6: Répartition d' <i>A baumannii</i> parmi les germes isolés de PN	78
Figure 7: Répartition d' <i>A baumannii</i> selon l'âge	80
Figure 8: Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le sexe	81
Figure 9: Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le service	82
Figure 10: Antibiorésistance d' <i>A baumannii</i>	84

Liste des tableaux

Tableau I : Données épidémiologiques récentes recueillies dans 7 établissements français pour 2004-2005	18
Tableau II : Les B-lactamases identifiés chez <i>A baumannii</i>	43
Tableau III : les enzymes modifiant les aminoglycosides identifiées chez <i>A baumannii</i>	45
Tableau IV : Différentes études montrant l'efficacité des régimes à base du Sulbactam vs autres régimes pour le traitement des infections à <i>A baumannii</i>	58
Tableau V : Etude expérimentale de l'efficacité du lavage des mains pour l'élimination d' <i>A baumannii</i>	65
Tableau VI : L'activité bactéricide in vitro de 9 solutions Hydro-Alcooliques contre l' <i>A baumannii</i>	66
Tableau VII : Méthodes de contrôle et de prévention des épidémies à <i>A baumannii</i>	69
Tableau VIII : Répartition d' <i>A baumannii</i> dans les germes isolés des PN :.....	77
Tableau IX : Répartition d' <i>A baumannii</i> selon l'âge	79
Tableau X : Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le sexe	81
Tableau XI : Répartition d' <i>A baumannii</i> selon le service	82
Tableau XII : Antibiorésistance d' <i>A baumannii</i>	83
Tableau XIII : Différentes associations d'antibiotiques utilisées contre l' <i>A baumannii</i> multirésistant.....	104



Introduction

A baumannii est une bactérie opportuniste fréquemment résistante à de nombreux antibiotiques, responsable d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés. Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée.

La capacité de persistance prolongée des *Acinetobacter* sur des surfaces sèches et la dissémination large dans l'environnement hospitalier font de cette bactérie l'une des plus difficiles à maîtriser au cours des épidémies et expliquent la durée de celle-ci.

A baumannii n'est pas toujours responsable d'infections et peut simplement être présente sur la peau ou les muqueuses des patients (on parle alors de colonisation ou de portage). Chez les patients fragilisés, elle est à l'origine d'infections variées parfois sévères (infections pulmonaires, septicémies, infections de plaies ou de brûlures...).

Aujourd'hui, la pneumonie nosocomiale est la plus importante des infections causées par *A baumannii*, surtout depuis l'application des procédures de ventilation mécanique. L'incidence des pneumopathies à *A baumannii* varie de 26% à 47% selon les études citées dans la littérature.

Si toutes les bactéries pathogènes peuvent éventuellement devenir porteuses de résistances aux antibiotiques, *A baumannii* se caractérise par la vitesse à laquelle il les accumule. En une trentaine d'années, *A baumannii* est passé d'une sensibilité à la plupart des antibactériens à une résistance quasi-totale, ce qui a engendré parallèlement une augmentation de la consommation d'antibiotiques.

Outre l'utilisation abusive et excessive d'antibiotiques, la mauvaise hygiène et la densité des soins constituent les autres facteurs responsables de cette résistance.

Ceci aboutit à un véritable cercle vicieux, augmentant ainsi la morbidité, la mortalité, la durée de séjour et le coût thérapeutique de ces infections

Ce travail a pour objectif de déterminer la fréquence d'*A baumannii* parmi les germes responsables de PN et le profil de résistance de cette bactérie aux antibiotiques.



Partie I

Partie théorique

I. HISTORIQUE [1,2 ,3]

En 1911 Beijernick a décrit un germe isolé du sol : *Micrococcus Calcoaceticus*.

En 1939 Debord publie un travail préliminaire sur un groupe de coccobacilles à gram négatif proches des *Neisseria* qu'il considère comme la tribu des Mimaë.

En 1940 Audureau décrit une espèce qu'elle rapproche des *Moraxella*, sans avoir leurs exigences nutritives, sous le nom de *Moraxella Iwoffi*. De nombreux auteurs ont essayé d'importer leur vision du genre, c'est ainsi que les synonymes sont :

- Pour les espèces formant de l'acide à partir du glucose :
 - *Morella vaginicola*, Debord 1942
 - *Bactérium amitratum*, Schamb et Hamber 1948.
 - *Neisseria winogradskyi*, Lemoigne et Coll. 1952
 - *Acinetobacter anitratum*, Brison et Prevot 1954.
 - *-Moraxella glucidolytica*, Piechaud 1956.

- Pour les espèces ne donnant pas d'acide à partir du glucose :
 - *Alcaligenes haemolysans*, Henriksen 1937.
 - *Moraxella iwoffi*, Audureau 1940.
 - *Acchromobacter haemolyticus*, var. *alcaligenes*.

Baumann, Doudoroff et Stanier, en 1968, ont proposé de réunir toutes ces variétés dans une seule espèce et un seul genre : *Acinetobacter*.

La réorganisation de ce genre a été initiée par Bouvet et Grimont en 1986. L'étude de 85 souches permet à ces auteurs de distinguer 12 genomospecies. Les genomospecies 1 et 8 correspondent, respectivement, à *Acinetobacter calcoaceticus* et à *Acinetobacter lwoffii*. Les genomospecies 2, 4, 5 et 7 ont été dénommées et correspondent respectivement à *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter junii* et *Acinetobacter johnsonii*. Les autres genomospecies n'ont pas reçu de nom soit parce qu'il est impossible de les caractériser par leurs caractères phénotypiques soit parce qu'elles renferment un nombre insuffisant de souches.

En 2001, Nemeč et al décrivent *Acinetobacter ursingii* et *Acinetobacter schindleri*.

En 2003, huit nouvelles nomenclatures ont été validement publiées : *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter gernerii*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter tandoii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townierii* (carr et al), *Acinetobacter parvus* (Nemeč et al.).

En 2008, Vaneechoutte et al montrent cependant qu'*Acinetobacter grimontii* est un synonyme ultérieur et hétérotypique d'*Acinetobacter junii*.

En 2009, quatre nouvelles espèces ont été incluses dans le genre *Acinetobacter* : *Acinetobacter beijerinckii*, *Acinetobacter gyllenbergii*, *Acinetobacter soli* et *Acinetobacter venetianus*.

En 2010, Nemec et al valident les nomenclatures d'*Acinetobacter bereziniae* sp. nov et de *Acinetobacter guillouiae* pour les genomospecies 10 et 11.

II. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :

1. Caractères morphologiques :

Longtemps considéré comme un représentant de la famille des Neisseriaceae, le genre *Acinetobacter* est actuellement inclus dans la famille des Moraxellaceae (ordre des Pseudomonadales ; classe des Gammaproteobacteria ; phylum des Proteobacteriae ; domaine des Bacteria.

A l'examen direct, *A baumannii* se présente comme des bacilles ou des coccobacilles à gram négatif souvent associés par deux [4]. Leur diamètre varie de 0.9 à 1.6 μm et leur longueur de 1.5 à 2.5 μm . Ils deviennent coccoides en phase stationnaire de croissance. Immobile et sans flagelle, ils peuvent cependant se déplacer grâce à des structures polaires ressemblant à des fimbriaes de 5 nm de diamètre et de 10 à 15 nm de long [5].

Ils sont non sporulés et en général très polymorphe avec des formes filamenteuses dans les cultures âgées [4].

2. Caractères biochimiques [6]:

On utilise une galerie d'identification API20NE (bio Mérieux SA, Marcy-L'étoile/France) il s'agit d'une galerie de 20 micro-tubes prêts à l'emploi permettant de réaliser 23 tests biochimiques afin d'identifier des bacilles Gram-.

Après préparation de l'inoculum et l'ensemencement de la galerie, on identifie notre souche comme suit :

- Aérobie strict, non fermentant
- Oxydase négative
- Catalase positive
- Décarboxylation de la lysine et l'ornithine négative
- Arginine dihydrolase négative
- Nitrate réductase
- Gélatinase négative
- Hémolyse négative
- Acidification sans production du gaz du glucose, mannose, galactose, xylose, arabinose et lactose.

3. Caractères culturels [1]:

- La culture se fait sur des milieux usuels : gélose au sang, gélose au sang cuit, gélose trypticase soja, gélose bromocrésol pourpre.
- L'incubation se fait à une température de croissance entre 33 et 35°C, mais la seule espèce à croître entre 41 à 44°C est *A. baumannii* (c'est une propriété qui permet de la différencier des autres espèces génomiques).
- Les colonies se présentent sous forme rondes, légèrement convexes, lisses de couleur blanc-jaunâtre non pigmenté.

- L'aspect butyreux avec des bords réguliers atteignant 1 à 4 mm de diamètre en 24 heures translucides ou opaque.



Figure 1 : *A baumannii* en culture sur gélose chocolat [7].

4. Caractères génétiques :

a. Structure antigénique [1] :

Acinetobacter, germe ubiquitaire, est complexe du point de vue de sa structure antigénique de surface. Plusieurs séries de travaux ont mis en évidence des groupes sérologiques différents. MARCUS en 1969 en utilisant des anticorps marqués à la fluorescéine montre l'existence de 28 sérovars chez les souches ne produisant pas d'acides par oxydation du glucose. ADAM à l'aide

d'immunosérum préparé avec des bactéries chauffées ou formolées distingue 41 facteurs K par agglutination sur lame et 40 groupes O par hémagglutination indirecte.

Certaines parentés antigéniques ont été décrites entre le polysaccharide capsulaire de certaines souches d'*Acinetobacter* et les streptocoques B, G, le pneumocoque type 23. De même des réactions croisées s'observent entre des anticorps anti-Chlamydia et un antigène soluble non dialysable et thermostable d'*Acinetobacter*.

b- Structure génomique [8,9] :

A baumannii se caractérise par un unique chromosome circulaire contenant 3.976.747 paire de base dans lesquelles 3454 sont utilisées pour le codage de protéines.

Une étude faite sur une souche nommée AYE d'*A baumannii* qui contient une île de résistance à 86 KO appelée AbaR1, composée de 45 gènes de résistance dont 25 contre les antibiotiques, est actuellement la plus grande île connue de nos jours.

Ces gènes résistent, non seulement, aux différents antibiotiques, mais aussi aux métaux, arsenic et mercure.

Il existe aussi 14 gènes de résistance qui codent pour les intégrons classe 1 qui sont des sections de chromosomes capables de recombinaison, d'expression, et d'intégration.

En encodage 88 ORFs (cadre ouvert de lecture), dont 82 éléments de mobilité, tels que les transposases, ont été découverts.

III. EPIDEMIOLOGIE :

1. Réservoir :

a. L'environnement extrahospitalier

➤ Dans la nature :

Brelau et al ont étudié la contamination des légumes par *Acinetobacter* en Royaume-Uni, ils ont constaté que 17% des légumes étudiés étaient positifs à la culture de ce germe dont *A baumannii* représente 27% [10]. Une autre étude à Hong Kong a montré que 51% des légumes locaux ont été positifs à la culture pour l'espèce *Acinetobacter* alors qu'*A baumannii* ne représente qu'un seul échantillon [11]. D'après ces deux études *A baumannii* ne semble pas être un organisme de l'environnement typique.

Chez les animaux, la flore normale n'a jamais été étudié systématiquement la présence d'*Acinetobacter*, bien que *A baumannii* a été parfois trouvé comme un agent étiologique chez les animaux infectés.

En 2001 *A baumannii* a été isolée de poux de corps collectés sur des personnes sans abri en France, par la suite il a été détecté dans 21% des poux de corps collectés dans différentes parties du monde : en Afrique (Algérie, Burundi et Rwanda), en Europe (France, Portugal et pays –bas) et en Amérique du sud (Pérou).

La présence d'*A baumannii* dans les poux de corps fait sans doute suite à l'ingestion d'un repas sanguin infecté pris d'un patient pendant une bactériémie [12].

➤ Portage et colonisation transitoire chez le sujet sain :

L'homme, et dans 25% des cas, est porteur d'*Acinetobacter spp* au niveau des muqueuses et de la flore cutanée, plus particulièrement au niveau des aisselles, de la région inguinale ainsi que dans les espaces interdigitaux des orteils, caractérisés par leur ambiance humide [13].

La prévalence d'*A baumannii* dans la matière fécale chez les sujets sains en Allemagne et en Royaume uni a montré que le taux de recouvrement est trop faible en London et Nottingham (0,8% et 1,0% successivement) [14].

Il faut noter que les souches d'*A baumannii* isolées de la communauté sont différentes de celles des isolats hospitaliers même s'il s'agit de la même zone , Zeana et al dans une étude à Manhattan ont comparé la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées de deux hôpitaux avec celles isolées des mains des sujets sains de la communauté , ils ont trouvé qu'il y a une absence de multirésistance des souches communautaires par rapport à 36,6% des isolats des hôpitaux (P <0,005 entre l'hôpital et la collectivité) ce qui suggère que le principal réservoir d'*A baumannii* réside dans l'hôpital [15].

b. Distribution dans le milieu hospitalier :

➤ Malades et personnels hospitaliers :

Aucun habitat autre que l'homme n'a pu être mis en évidence pour cette espèce. Sa présence dans l'environnement hospitalier doit être considérée comme une contamination à partir d'un patient colonisé ou infecté [16].

La majorité d'*A baumannii* isolées de produits pathologiques correspondent à une colonisation dans les services de soins intensifs regroupant des malades fragilisés, avec des pathologies lourdes. On retrouve fréquemment la bactérie au niveau de leur gorge, de leurs voies respiratoires, de leur tube digestif et de différents sites cutanés.

Le personnel hospitalier joue un rôle important dans la transmission d'*A baumannii*, 4 à 30% du personnel hospitalier a été identifié comme porteur d'*Acinetobacter spp* dans bon nombre d'investigations accomplies [2].

➤ Environnement hospitalier :

A baumannii est doté de très grande adaptabilité nutritionnelle et métabolique, en utilisant une très large variété de substrat comme source d'énergie, ce qui leur permet d'avoir un habitat très large et de persister dans un environnement même hostile [17].

Il est capable de survivre sur des surfaces sèches et humides pendant des périodes très longues (quelques semaines), ceci a été démontré dans des expériences in vitro sur des surfaces multiples, y compris Formica, céramique, acier inoxydable, le caoutchouc et le chlorure de polyvinyle [18].

De nombreux foyers peuvent être à l'origine des épidémies à *A baumannii* , les sources les plus courantes : ventilateurs, l'équipement d'aspiration, matelas, oreillers, humidificateurs, côtés de lit, chevets, les contenants de l'eau distillée, cruches de collecte d'urine, les équipements nutrition par voie intraveineuse, eau potable, transducteurs réutilisables de pression artérielle, le boutons des électrocardiographes, des lavabos, des pompes à perfusion, éviers, bandages

hygroscopiques, douches, chariots en acier inoxydable, matériel de réanimation et de tables, dispositifs d'accès, équipements de radiologie mobile, linge de lit, distributeurs de savon, spiromètres, sondes de température et les nébuliseurs multidose, rideaux, stéthoscopes, des claviers de l'ordinateurs [18,19].

La présence d'*A baumannii* dans l'air n'a pu être démontrée que dans un environnement de patient hautement colonisé et ou infecté [17].

Un grand nombre de militaire rapatriés de la guerre en Iraq et en Afghanistan sont infectés d'*A baumannii*, basé sur l'idée fausse que ce germe est omniprésent dans l'environnement, il a été initialement estimé qu'une telle infection pourrait avoir pour origine un contact avec des sols contaminés dans les zones de guerre. Cependant, il est maintenant devenu clair que la cause principale est la contamination de l'environnement d'hôpitaux de campagne et autres établissements de soins impliqués dans le rapatriement des militaires [20].

2. Modes de Transmission :

Le manuportage est la voie de transmission la plus fréquente. La transmission croisée par contamination des mains du personnel a été largement démontrée dans de nombreuses études réalisées au cours des épidémies à *Acinetobacter*. Expérimentalement, *Acinetobacter* est capable de survivre plus longtemps sur les doigts que d'autres bacilles à Gram négatif, y compris *P aeruginosa*. Le taux de manuportage étudié parmi le personnel en période épidémique varie de 9 à 32 % [16].

L'existence d'un matériel contaminé responsable de la transmission a souvent été démontrée dans les épidémies à *Acinetobacter*. Ce type de contamination a largement diminué avec les normes de fabrication permettant une meilleure décontamination du matériel réutilisable, mais surtout avec l'utilisation plus large de matériel à usage unique [16].

La voie aérienne peut jouer un rôle par l'intermédiaire des aérosols produits par les nébuliseurs ou dans l'environnement proche des patients ventilés, colonisés ou infectés à *Acinetobacter*. Ce processus de transmission n'a pas été réellement démontré, mais l'on peut supposer qu'il joue un rôle lorsque l'inoculum est important [2].

3. Facteurs de risque :

A côté de la pression de sélection exercée par les antibiotiques, d'autres facteurs agissent en favorisant la transmission nosocomiale des bactéries gram négatives multirésistantes.

Garrouste a effectué une étude dans une unité de réanimation polyvalente d'adultes. L'étude a montré trois facteurs de risque prédictifs d'acquisition des infections nosocomiales à *A baumannii* : un score de sévérité élevé à l'admission, une augmentation de la durée de séjour et l'utilisation de la ventilation mécanique [21].

Une durée de séjour prolongée dans l'unité de réanimation fut le seul facteur associé à une infection secondaire quant à la mortalité elle fut attribuée au score de sévérité élevé à l'admission [22, 23].

D'autres facteurs peuvent intervenir comme l'environnement proche du patient. Ainsi, plusieurs études ont montré le rôle des procédures dans l'acquisition de BMR : intubation, ventilation mécanique, cathétérisme, intervention chirurgicale. Cependant, les degrés d'exposition à ces procédures peuvent être corrélés avec le degré de sévérité de la maladie [24, 25].

Les principaux facteurs de risqué d'acquisition des infections à *A baumannii* sont [19]:

- ✧ **Prématurité**
- ✧ **Procédures** : Chirurgie, Cathétérisme, Ventilation mécanique
- ✧ **Antibiothérapie antérieure** : Carbapénèmes, Fluoroquinolones, Céphalosporines de troisième génération, Aminoglycosides.
- ✧ **Transfusion**
- ✧ **Solutions parentérales contaminées**
- ✧ **Circonstances d'hospitalisation** : durée d'hospitalisation

4. Aspects épidémique [26] :

A baumannii reste une bactérie redoutée par sa propension à occasionner des infections à caractère épidémique ou endémique chez des patients immunocompromis.

Guillou J et al, ont constaté que les caractéristiques épidémiologiques des infections dus à cette espèce se présentent le plus fréquemment sous la forme de bouffées épidémiques et endémiques.

Il y a eu des cas sporadiques importés, cas groupés ou épidémies intra-hospitalières des souches multirésistantes ou sauvages

5. Données épidémiologiques :

Au cours des 20 dernières années, la surveillance des agents responsables d'infections nosocomiales a montré une augmentation incontestable de la fréquence d'*A baumannii* un peu partout dans le monde, associée aux problèmes posés par les multiples mécanismes de résistance de cette bactérie [27, 28].

Hmamouchi, a mené une étude prospective s'étalant sur 15 mois (janvier 2002 à mars 2003) au service de réanimation pédiatrique polyvalente Chu Ibn Rochd de Casablanca. L'étude a révélé que l'infection nosocomiale par *A baumannii* représentait 11,2% de l'ensemble des infections nosocomiales contractées au service [29].

Une enquête exécutée en France en juin 2001 dans 1533 équipements de santé publique, contenant 381 303 lits et incluant 305 656 patients, a montré une prédominance d'*A baumannii* dans 0,075% des cas. *A baumannii* était le 15ème micro-organisme isolé, représentant seulement 1.2 % de tous les micro-organismes [30].

Une étude récente menée au service de réanimation pédiatrique en Grèce pendant une période de 30 mois, a montré qu'*A baumannii* a été isolé chez 31% des patients atteints d'infections nosocomiales [31].

En France, sa prévalence globale est de 1,5 pour 1000 ; elle est de 9,6 pour 1000 dans les unités de soins intensifs [32]. Dans une autre étude, durant une année, *A baumannii* est responsable de 1,8 pour 1000 adultes admis en Espagne [33]. Dans une enquête réalisée dans 53 services de réanimations français, la prévalence d'un jour donné du portage d'*A baumannii* chez les patients était de 3,16+/- 1,56% [34].

Le tableau suivant représente les données recueillies dans 7 établissements français pour 2004-2005, elles sont en accord avec les données internationales qui montrent qu'*A baumannii* représente environ 4,9% des bactéries responsables d'infections nosocomiales [35].

Tableau I : Données épidémiologiques récentes recueillies dans 7 établissements français pour 2004-2005 [36].

Hôpital	Total annuel <i>A baumannii</i>	Pourcentage annuel <i>A baumannii</i>
Bicetre	90	9
Dijon	117	7,8
Caen	25	1,45
Marseille	23	3
Gpompidou	48	6,4
R Poincaré	72	19
Aubagne	15	4,7
Angers CHU	40	2,7

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES:

A baumannii peut infecter n'importe quel organe. Sa responsabilité dans une infection est rendue difficile par sa capacité à coloniser les tissu, qu'ils soient sains ou infectés. Plusieurs tableaux cliniques sont individualisés [37].

1. Pneumonie nosocomiale :

Une pneumonie nosocomiale (PN) est une infection pulmonaire survenant durant un séjour hospitalier, qui n'existait pas ou n'était pas en intubation à l'admission à l'hôpital.

En fonction du délai de survenue de PN, on distingue :

- ✧ Les pneumopathies précoces : survenant avant le 5ème jour d'hospitalisation, et qui relèvent un phénomène de colonisation des voies aériennes par la flore endogène du patient
- ✧ Les pneumopathies tardives : après le 5ème jour, et qui sont dues à une contamination par des bactéries plus résistantes d'origine hospitalière [38].

Pour que l'infection se produise, l'agent pathogène doit atteindre les voies respiratoires inférieures et les coloniser, les patients ventilés mécaniquement sont exposés à la transmission des micro-organismes virulents à travers la sonde endotrachéale [39].

Face à un taux de mortalité élevé entre 23 et 75%, le pronostic couplé à ce type d'infection demeure considérablement inquiétant, comparé à celui d'autres bactéries à Gram-négatives ou à Gram-positives, à l'exception du *P aeruginosa* [40].

2. Pneumonie communautaire acquise :

La plupart des études des pneumonies communautaires acquises dues à *A baumannii* provenaient de Chine, Taiwan et l'Australie. La maladie survient surtout chez les patients présentant des comorbidités suivantes: maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie rénale, diabète sucré, l'alcoolisme et forte consommation de tabac [41].

La pneumonie communautaire acquise à *A baumannii* est fulminante, elle est associée à une bactériémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée avec décès précoce. Le taux de mortalité des patients avec cette infection est élevé de 40 à 64%, ceci peut être expliqué par un grand nombre de facteurs de risque affectant les patients infectés, notamment l'âge moyen relativement élevé, ou le traitement empirique inapproprié [42].

3. Septicémies :

Elles ont de multiples localisations initiales, avec au premier plan les pneumopathies, mais peuvent être aussi d'origine traumatique, chirurgicale, ou liées aux cathéters, aux dialyses péritonéales ou chez les grands brûlés. Les septicémies nosocomiales à *A baumannii* représentent les infections les plus graves, l'incidence varie de 3 à 12% selon les études citées dans la littérature. Leur pronostic est fonction des pathologies sous-jacentes et un sepsis survient chez 35 % d'entre eux [26, 43, 44].

4. Infections du tractus urinaire : [45]

A baumannii est une cause occasionnelle de l'infection de tractus urinaire, il est responsable de seulement 1,6% des infections urinaires acquises dans les USI.

5. Méningite :

La méningite nosocomiale survient pratiquement et de manière exclusive sous forme secondaire après un traumatisme cranio-cérébral ou après intervention neurochirurgicale. Elle est considérée comme une rare complication des procédures neurochirurgicales. Cependant, les méningites nosocomiales à bacilles à Gram négatif se produisent de façon occasionnelle dans les unités de soins intensifs.

A baumannii est rarement décrit comme agent responsable de méningites nosocomiales [46].

La méningite communautaire acquise à *A baumannii* est très rare. Dans une étude comportant 1737 patients ayant acquis des méningites communautaires bactériennes, trois patients (0,2 %) avaient une méningite à *Acinetobacter spp.*

Des Pseudoméningites peuvent se produire, où la culture du LCR est positive pour *Acinetobacter* en absence des caractéristiques cliniques de la méningite (contamination de LCR par l'*Acinetobacter* présent dans le milieu hospitalier) [47].

La méningite nosocomiale à *A baumannii* pose un problème de prise en charge thérapeutique devant le faible nombre d'antibiotiques diffusant dans le liquide céphalorachidien. Le pronostic vital est souvent engagé avec une mortalité élevée. Des études rapportaient un taux de mortalité de 27% aux Etats-Unis, 40% en Slovénie et 15 % en Australie. Gulati et al, en Inde rapportaient un taux de mortalité nettement supérieur chez les patients atteints de méningite nosocomiale comparé à ceux atteints d'une bactériémie à *A baumannii* multirésistant [48].

6. Traumatisme des guerres et d'autres plaies :

A baumannii a été isolé à partir des blessures des victimes de guerre d'Irak et d'Afghanistan. Il est le plus fréquemment isolé (32,5% des cas) dans une évaluation des victimes de combat avec fractures ouvertes du tibia. Il ne semble pas avoir contribué directement à une morbidité importante, signifiant ainsi que cet organisme est faiblement pathogène dans les infections de plaies [49].

La plupart des infections à *Acinetobacter* chez les victimes de guerre sont causées par des souches hautement résistantes aux antibiotiques. Ces infections se produisent chez les patients gravement malades souffrant de graves traumatismes [50].

En dehors de la population militaire *A baumannii* est responsable de 2,1 % des infections cutanées acquises, infections des tissus mous dans une évaluation dans les unités de soin intensif. Il est aussi connu chez les brûlés et peut être difficile à l'éliminer de tels patients [51].

7. Autres manifestations cliniques:

Acinetobacter spp, peut causer une endocardite surtout sur valves prothétiques une endophtalmie ou kératite, parfois liés à l'utilisation des lentilles de contact ou après une chirurgie des yeux.

Un seul cas a reporté l'existence de la production d'une toxine Shiga par une souche *A haemolyticus*, qui a été associée à la diarrhée sanglante chez un nourrisson âgé de 3 mois [52, 53].

V. DIAGNOSTIC :

1. Prélèvement [16]:

Acinetobacter est surtout isolé de sécrétions broncho-pulmonaires, pus, cathéters, divers dispositifs médicaux implantés et hémocultures. Le caractère adaptatif d'*Acinetobacter* lui permet de survivre dans un environnement hostile. Cette qualité lui permet de subsister dans tout prélèvement destiné à la microbiologie, hors prélèvement en anaérobiose, sans nécessité d'utiliser un milieu de transport. Les souches peuvent être conservées quelques semaines en piqûre dans un milieu gélosé classique.

2. Examen direct [16]:

L'examen microscopique des échantillons biologiques peut orienter le diagnostic : les *Acinetobacter* se présentent sous forme de coccobacilles à Gram négatif (immobiles dans les hémocultures).

La coloration de Gram montre parfois un aspect bigarré de la coloration (formes Gram positif et Gram négatif). Les bactéries sont en diplobacilles ou cocci souvent polymorphes. Attention, un aspect douteux au Gram avec des éléments coccoïdes peut les faire prendre pour des cocci à Gram positif en amas et la confusion avec un *Staphylococcus* au cours d'un examen direct dans un prélèvement pathologique a été régulièrement faite. Dans les produits pathologiques, certaines formes sont capsulées.

Les bactéries se groupent en gros amas à la façon des *Neisseriaceae* (famille à laquelle ils ont appartenu).

3. Identification [16]:

La première étape consiste à identifier le genre *Acinetobacter* :

- ✧ l'aspect au Gram et l'immobilité du germe entre lame et lamelle sera déjà une excellente orientation;
- ✧ le test à l'oxydase négatif permet d'exclure les *Psychrobacter* et *Moraxella*.

La deuxième étape consiste à différencier l'espèce *baumannii* prévalente en milieu hospitalier des autres espèces plus souvent considérées comme contaminantes. Les hybridations ADN-ADN représentent la technique de référence mais sont réservées aux laboratoires spécialisés. Les galeries d'identification, largement utilisées, permettent d'identifier facilement toutes les souches d'*Acinetobacter* au rang du genre mais pas au rang d'espèce (API 20NE[®]), même pour des galeries plus complètes (95 caractères : Biolog[®]).

L'association de galerie + culture à 44 °C permet de différencier *A baumannii*.

La figure 2 présente un arbre décisionnel pour le diagnostic d'espèce d'*Acinetobacter*.

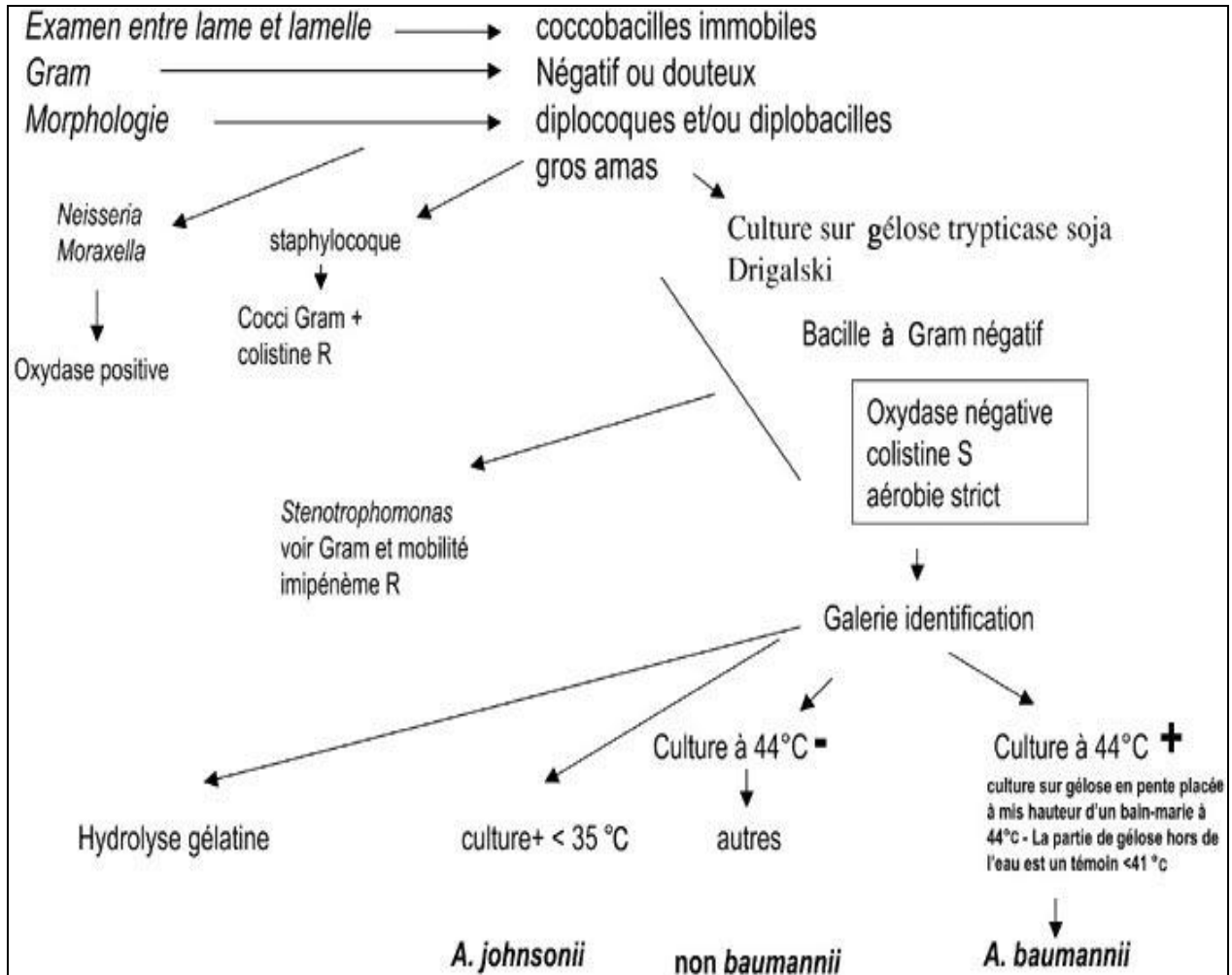


Figure 2 : Stratégie diagnostique d'*Acinetobacter* spp au laboratoire [16].

4. Diagnostic des pneumopathies nosocomiales [54] :

Les objectifs de toute approche diagnostique au cours des PN sont, d'une part d'affirmer l'existence de la pneumopathie en éliminant une simple colonisation trachéo-bronchique ou toute autre infection d'origine extra-pulmonaire, et d'autre part d'identifier l'agent pathogène en cause.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. La présence d'un nouvel infiltrat pulmonaire ou son extension à la radiographie thoracique, de sécrétions bronchiques purulentes, d'une altération des échanges gazeux (baisse du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) et d'au moins deux des signes suivants : fièvre $> 38,5^\circ\text{C}$ ou hypothermie $< 36^\circ\text{C}$, hyperleucocytose $> 12\ 000$ cellules/ mm^3 ou une leucopénie $< 4\ 000$ cellules/ mm^3 , font suspecter une pneumopathie nosocomiale. Une modification de l'image radiologique est nécessaire pour différencier une pneumopathie d'une infection respiratoire haute (bronchite simple). Il s'agit de signes non spécifiques, surtout en cas d'atteinte respiratoire préalable et nécessite donc une confirmation bactériologique du diagnostic.

La prise en charge d'un malade suspect de PNAVM reste encore aujourd'hui l'objet de très vives controverses entre les partisans des méthodes invasives utilisant la fibroscopie bronchique, et les partisans des méthodes non invasives. Différentes techniques, incluant le lavage broncho-alvéolaire (LBA), le prélèvement distal protégé (PDP), l'aspiration endotrachéale (AE), et le LBA protégé, utilisées de façon dirigée par fibroscopie ou à l'aveugle, ont montré leur intérêt dans l'établissement du diagnostic des PNAVM dans des groupes bien définis de patients.

Le prélèvement pulmonaire distal protégé fait partie des examens habituellement pratiqués pour faire le diagnostic bactériologique d'une pneumopathie nosocomiale. L'identification des micro-organismes présents en culture quantitative et la détermination de leur profil de sensibilité permettent d'adapter l'antibiothérapie. Cependant, un délai d'au moins 24 heures est nécessaire pour l'obtention des premiers résultats de cultures. L'examen microscopique direct du prélèvement pulmonaire distal protégé pourrait permettre une orientation étiologique dans l'heure qui suit sa réalisation, mais cette pratique a été peu évaluée.

Le PDP est une technique de prélèvement des sécrétions du poumon profond par aspiration au moyen d'un double cathéter (KT) s'est largement développé dans les services de réanimation depuis la publication de Matthew et collaborateurs en 1977. Ses performances bactériologiques (examen direct, sensibilité et spécificité des cultures) permettent d'atteindre un Compromis coût-rentabilité diagnostique très acceptable comparativement aux techniques invasives qui sont le brossage télescopique protégé (BTP) et le lavage broncho-alvéolaire (LBA). L'intérêt diagnostique de cette méthode a été mis en évidence dans une étude, où elle semble procurer moins de faux négatifs que la BTP et a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 82,2 % au seuil de 10^3 ufc.mL⁻¹, de plus, sa performance diagnostique n'est pas meilleure lorsque cet examen est réalisé sous fibroscopie, ce qui a rendu encore plus intéressante cette technique auprès de nombreuses équipes de réanimation. Le contrôle de sa bonne réalisation technique est encore plus difficile, en particulier sa trachéobronchique haute. De plus, du niveau de distalité du KT va dépendre le seuil de positivité retenu pour l'interprétation des résultats bactériologiques des PBDP réalisés à l'aveugle.

Une étude d'évaluation de la technique du prélèvement bronchique distal protégé à l'aveugle par cathéter en réanimation a permis de montrer que près d'un quart des PBDP effectués par le personnel infirmier de réanimation pouvaient être techniquement incorrects car non distaux. Ce risque doit certainement être pris en compte dans l'interprétation des résultats microbiologiques des PBDP et doit-nous inciter à ne pas hésiter de renouveler le PBDP en cas de discordances clinico-bactériologiques. Ces résultats suggèrent non seulement l'intérêt de la rédaction de protocoles écrits, mais également l'importance d'évaluer les gestes techniques les plus courants et de contrôler régulièrement leur bonne réalisation.

➤ **Méthodes microbiologiques alternatives**

- Hémodcultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse).
- Culture positive du liquide pleural.
- Abscess pleural ou pulmonaire avec culture positive.
- Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie,
- Méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire), validées par des études de niveau de preuve élevé.

➤ **Autres études**

Examen bactériologie des crachats ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques.

Dans notre étude, le prélèvement distal protégé était le seul à prendre en considération, pour poser le diagnostic de PN : 78.9% des prélèvements étaient positifs.

VI. PATHOGENICITE :

1. La virulence:

La colonisation par *A baumannii* est plus fréquente que l'infection, ce qui suggère que la pathogénicité de cette espèce est généralement faible. Cependant l'apparition de la pneumopathie communautaire suggère que parfois, il peut être hautement pathogène et provoquer des maladies invasives [26]. Plusieurs facteurs de virulence et de pathogénicité ont été décrits jusqu'à présent.

a. Lipopolysaccharide (LPS) :

Le LPS est impliqué dans la résistance au complément dans le sérum humain et agit en synergie avec l'exopolysaccharide. Le polysaccharide capsulaire est connu pour bloquer l'accès du complément à la paroi cellulaire microbienne et de prévenir le déclenchement de la voie alternative d'activation du complément, comme en témoigne les modèles expérimentaux des infections à Gram négatif. Environ 30% des souches d'*Acinetobacter* produisent des exopolysaccharides. Des études expérimentales suggèrent que les souches d'*Acinetobacter* productrices d'exopolysaccharide sont plus pathogènes que les souches non productrices [26].

Le LPS d'*A baumannii* est un composant immunostimulant majeur qui conduit à une réponse pro-inflammatoire au cours de la pneumonie [55]

b. Quorum-détection :

Quorum-détection est un mécanisme de régulation dans les bactéries Gram-négatives impliqué dans une série des importantes activités microbiennes telles

que la biosynthèse des enzymes extracellulaires, la formation de biofilm, la production de biosurfactants, la biosynthèse des antibiotiques et les facteurs de virulence extracellulaires [56].

Quatre différentes molécules signales de Quorum-détection ont été décrites chez les isolats cliniques d'*Acinetobacter*, Ce qui pourrait être un mécanisme important pour l'auto-induction de multiples facteurs de virulence [26].

c. Ilots de pathogénicité :

Une étude récente a révélé qu'une grande partie du génome d'*A baumannii* est constituée d'îlots de pathogénicité qui contiennent des gènes impliqués dans la virulence, dont le plus important semble contenir un appareil de sécrétion de type IV [9].

Les systèmes de sécrétion de type IV ont été démontrés à jouer un rôle important dans d'autres agents pathogènes humains, notamment *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella spp* et *Helicobacter pylori* [57].

Smith et al [9] ont également comparé la séquence du génome d'*A baumannii* avec celui de *A baylyi* pour identifier les gènes de virulence d'*A baumannii* en utilisant le Artemis Comparison Tool (ACT) qui est un programme utilisant le BLAST (soit blastn ou tblastx) pour comparer l'agencement de deux ou plusieurs gènes homologues. Ils ont trouvé que la différence la plus intéressante entre ces deux organismes réside dans les 28 putatives îles exotiques identifiés chez *A baumannii*.

d. La formation de biofilm:

Un biofilm est une communauté de plusieurs cellules bactériennes associée à une surface (biotiques ou abiotiques) disposés en une structure tertiaire de cellules en contact intime les unes avec les autres et enfermés dans une matrice extracellulaire qui peut être comprise d'hydrates de carbone, d'acides nucléiques, des protéines et d'autres macromolécules [58]. Cette structure bactérienne de biofilm confère une résistance aux traitements antimicrobiens et aux facteurs de défense de l'hôte de l'ordre de mille fois de celle de leurs homologues planctoniques [59].

L'initiation et le développement du biofilm bactérien est subit à une chaîne d'événements moléculaires et cellulaires très réglementé. Les principaux facteurs courants qui peuvent influencer la formation de biofilm : la disponibilité des nutriments, des appendices bactériennes (pili et flagelles), composants de la surface bactérienne (protéines de membrane externe, l'adhésines), le quorum-détection, et les sécrétions macromoléculaires (polysaccharides, acides nucléiques) [60].

En outre, des réseaux complexes de réglementation comprenant deux composants des systèmes de réglementation, cascades phosphorelais et régulateurs de transcription sont connus pour être responsables de l'expression d'une variété de produits de gènes associés à la production de biofilm en réponse à un large éventail de signaux de environnementaux [61].

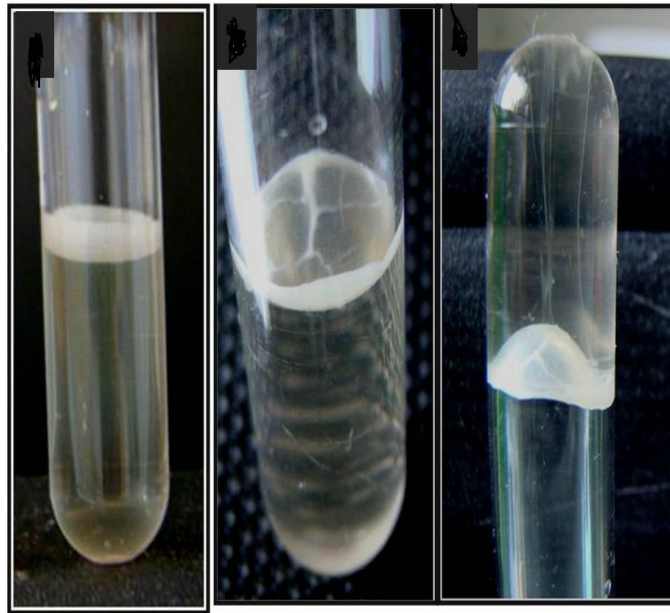


Figure 3 : Biofilm formé par *A baumannii*.

A baumannii est connu par sa capacité de survivre pendant de longues périodes sur les surfaces inanimées. La formation du biofilm est une explication possible de sa résistance à la dessiccation et à la désinfection [62].

Le biofilm peut constituer dans les dispositifs médicaux des niches pour les bactéries, favorisant ainsi la colonisation et l'infection des patients. Les pilis à la surface des bactéries interagissent avec les cellules épithéliales humaines, l'association de ces pilis avec les sucres hydrophobes du LPS pourrait promouvoir l'adhésion des cellules hôtes dans une première étape dans la colonisation des patients [63]

Dans le biofilm, les cellules bactériennes sont attachées les unes aux autres par des structures pili-like, il existe aussi des canaux pour fournir les éléments nutritifs aux bactéries et d'enlever les déchets. Un opéron polycistronique impliqué dans l'assemblage des pili (csu gènes) a été décrit dans les souches d'*A baumannii* comme une exigence pour la formation des pilis et donc la fixation initiale des bactéries à la surface [62].

Une étude faite en Corée a révélé que les isolats d'*A baumannii* portant le gène blaPER-1 ont montré une capacité nettement supérieure de l'adhérence aux cellules épithéliales respiratoires et de la formation de biofilm, par rapport aux isolats sans gène blaPER-1[64].

En outre, une protéine associée au biofilm (Bap) a été décrite chez *A baumannii*, elle peut avoir une fonction dans le soutien et le développement de la structure mature de biofilm, C'est une protéine de surface dont la structure est similaire à l'adhésine bactérienne, sa perturbation produit une réduction de volume et d'épaisseur de biofilm [65].

e. L'acquisition du fer :

Une fois une bactérie pathogène a envahi l'environnement de la cellule hôte, elle est présentée avec de nombreux obstacles et défis nutritionnels. Un défi particulier, le problème de la disposition de fer libre. Les cellules bactériennes ont besoin de fer pour le métabolisme, la réplication, la maintenance des cellules et la respiration. Cependant, la cellule hôte maintient une faible concentration de fer disponible dans son espace cytoplasmique par le stockage de fer dans des molécules telles que la lactoferrine, la transferrine, et de l'hémoglobine [66].

Un élément clé qui permet la survie des bactéries pathogènes dans l'hôte vertébré est la production de sidérophores, qui sont capables de capter le fer à partir de molécules de l'hôte et de le retourner à la cellule bactérienne pour l'utiliser. Les sidérophores sont couramment constitués soit d'un hydroxamate ou de groupement catéchol, les deux sont synthétisées par des cascades enzymatiques hautement coordonnées. Souvent, ces enzymes de biosynthèse sont codées par des gènes qui sont disposées en un seul opéron avec ceux qui participent à la fonction de transport apparentée et associée à ces molécules. En outre, l'expression de ces gènes est généralement très contrôlée par le régulateur Ferric Uptake (fourrures), qui est aussi un autorégulateur [67, 68].

Toutefois, il existe des souches d'*A baumannii*, tels que l'isolat clinique SDF, qui n'ont pas de locus génétique apparenté codant pour la production de sidérophores. Au lieu de cette molécule, l'organisme a des systèmes de gènes bien développés de l'acquisition de l'hème qui compte sans doute pour sa capacité à persister dans l'environnement [69].

Le système acinetobactin-médiation des souches *A baumannii* ATCC 19606 est codé par un locus génétique qui comprend les gènes codant pour la biosynthèse de sidérophores et les fonctions de transport [68, 70]. Des mutations dans les gènes de biosynthèse acinetobactin comme BASD, ou des gènes de transport acinetobactin, comme BAuA, entraînent une réduction importante de développement de l'organisme en présence de la séquestration du fer [68].

f. Les protéines de membrane externe OMP [71] :

La protéine de membrane externe A (OmpA précédemment appelé Omp38) est un potentiel facteur de virulence. Il a été démontré précédemment qu'OmpA purifiée à partir des souches d'*A baumannii* ATCC 19606T induit l'apoptose des cellules eucaryotes par un ciblage mitochondrial.

Choi et al, suggère qu'OmpA se lie aux cellules eucaryotes faisant une translocation vers le noyau entraînant la localisation nucléaire de ces protéines et induisant la mort cellulaire in vitro.

2. Impact clinique de l'infection :

Bien qu'*A baumannii* ait été impliquée dans un large éventail d'infections dans la plupart des sites anatomiques, allant de la gravité de l'infection asymptomatique à une septicémie foudroyante, un débat considérable quant à son impact clinique globale et la mortalité attribuable. Des points de vue controversés à savoir si ce micro-organisme augmente vraiment la morbidité et la mortalité chez les patients. Certains chercheurs pensent que les infections à *A baumannii* sont responsables d'une augmentation de la mortalité des patients, tandis que d'autres chercheurs suggèrent que ces infections se produisent chez les patients gravement malades et font valoir que la mortalité est en raison de leur maladie sous-jacente [72]. Un autre problème est la difficulté de déterminer la fréquence réelle des infections causées par *A baumannii* parce que l'isolement de ce micro-organisme d'un patient pourrait être du à une colonisation plutôt qu'une infection [73].

Plusieurs auteurs ont rapporté que la colonisation des patients par des souches résistantes d'*A baumannii* pourrait conduire à l'élaboration d'infections importantes. Cependant Mahgoub et al, suggèrent que, bien que les infections produites par des bactéries très résistantes aient un mauvais pronostic, la colonisation par les isolats d'*A baumannii* complètement résistants semble être un marqueur associé à certains facteurs de risque et ne produisent pas nécessairement un mauvais pronostic [74].

Bien qu'il n'y ait pas un accord sur la mortalité réelle produite par *A baumannii*, il est important de noter que ce germe entraîne des complications économiques et logistiques dans le milieu hospitalier.

Dans une étude rétrospective de neuf ans, Jang et al, ont analysé l'impact de ces infections sur la base clinique et économique chez les patients atteints de bactériémie à *A baumannii* multirésistant. Ils ont constaté que la durée moyenne de séjour en soins intensifs et à l'hôpital et les coûts moyens hospitaliers des patients sont considérablement augmentés, avec 8,7 jours excessifs estimés de séjour aux soins intensifs, 19,1 jours d'hospitalisation en excès, et 8480\$ des coûts hospitaliers supplémentaires.

Par conséquent, les caractéristiques de la résistance d'*A baumannii* ont un impact négatif sur les résultats sanitaires et économiques mais représentent également un défi difficile à relever pour les tests de diagnostic, de traitement et de contrôle de l'émergence et la propagation des BMR [75].

VII. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

1. Résistance naturelle :

C'est l'expression d'une propriété innée reflétant l'empêchement d'accéder à la cible ou l'absence de la cible. Son mécanisme peut être variable, mais son support est le plus souvent chromosomique. La résistance naturelle définit le spectre d'activité d'un antibiotique donné [76].

Le support génétique de la résistance peut être :

- ✧ Chromosomique, par mutation ; il s'agit d'une résistance spontanée, rare, spécifique de l'antibiotique et stable ; la transmission est verticale (Descendance de la souche).
- ✧ Extra chromosomique, avec échange de matériel génétique par plasmides ou par transposons ; plus fréquent, ce type de résistance est instable (la souche peut perdre son plasmide et redevenir sensible, en l'absence du facteur de sélection représenté par l'antibiotique) ; la transmission est verticale et horizontale [77].

2. Résistance acquise :

La résistance acquise correspond, à l'acquisition d'une résistance à un antibiotique par une souche d'*Acinetobacter* normalement sensible ; cette résistance est évolutive [78].

L'espèce *Acinetobacter* est connue pour leur résistance intrinsèque et leur capacité à acquérir des gènes codant pour la résistance. Celle-ci varie entre les pays, les centres et même parmi les différents services au sein du même hôpital [79].

Les principaux mécanismes de résistance d'*A baumannii* aux antibiotiques sont: la production de B-lactamases, les enzymes modifiant les aminoglycosides, l'expression diminuée de protéines de membrane externe (OMP), des pompes à efflux et des mutations des topoisomérases.

Malheureusement, l'accumulation de multiples mécanismes de résistance conduit à l'élaboration des souches multirésistantes ou des « pandrug » [80].

a. Inactivation ou modification des antibiotiques :

Les bactéries produisent des enzymes de modification des antibiotiques pour se protéger contre ses effets, ces enzymes inactivent généralement les B-lactamines et les aminoglycosides ; *A baumannii* produit 4 différents types de β -lactamases et 3 classes d'enzymes modifiant les aminoglycosides.

a.1- Bêta-lactamases :

A ce jour le groupe des B-lactamases identifiés chez *A baumannii* comprend plus de 50 différentes enzymes, ou leurs formes alléliques, et en fonction de leurs séquences nucléotidiques, ils peuvent être classés en quatre groupes de B-Lactamases de classe A à la classe D. Les classes A, C et D ont une sérine à leur site actif, tandis que les enzymes de classe B ont quatre atomes de zinc au site actif [81]. Certaines de ces enzymes sont intrinsèques dans *A baumannii* alors que les autres sont acquis par une transformation naturelle ou par les éléments génétiques mobiles [82].

➤ **Classe A:** Ce groupe comprend les enzymes à spectre étroit et étendu

β-Lactamases à spectre étroit : Ils sont principalement actifs contre Benzylpénicillines. TEM-1 et TEM-2 sont actives contre les aminopénicillines, SCO-1 contre les pénicillines et CARB- 5 contre Carboxypénicillines [63].

β-Lactamases à spectre étendu BLSE: ces enzymes inactivent les Benzylpénicillines, certains céphalosporines et les monobactames [82].

L'enzyme PER-1 a surtout été constaté en Turquie, Corée, France, Belgique et Bolivie, elle confère une résistance de haut niveau aux pénicillines et céphalosporines de large spectre, mais heureusement, il ne confère pas de résistance aux carbapénèmes chez *A baumannii*.

VEB-1 a induit des épidémies en France et Belgique; SHV-12 a été signalé en Chine et aux Pays-Bas où ils ont également signalé une TEM-116. TEM-92 a été également détectée dans un hôpital italien et l'analyse structurale a montré qu'il était associé à un transposon Tn3-like [83].

Enfin, CTX-M-2 caractérisé par une hydrolyse accrue de céfotaxime et ceftriaxone a été isolée sous forme d'une souche épidémique dans une unité de neurochirurgie au Japon et en Bolivie [82].

➤ **Classe B :**

Ce groupe est formé par Les métallo-B-lactamases (MBL) qui sont capables d'hydrolyser les carbapénèmes ainsi que tous les autres B-lactamines à l'exception de l'aztréonam. Ils se distinguent de la classe A et D en ayant un ion métallique dans le site actif, le plus souvent le zinc, qui participe à la catalyse [84].

Chez *A baumannii* trois groupes de MBL acquis ont été identifiés IMP-like, VIM-like et SIM-1 [81, 85].

IMP-MBL: Ce groupe d'enzymes est le plus souvent détecté dans le cadre d'intégrons de classe 1. Actuellement, six représentants de ce groupe ont été identifiés: IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6 et IMP-11.

La fréquence des souches d'*A baumannii* résistantes par ce mécanisme augmente de façon inquiétante partout dans le monde et leur émergence représente un sérieux risque épidémiologique [85].

VIM & SIM MBL: Ces deux groupes d'enzymes sont rarement trouvés chez *A baumannii*, à ce jour, seul le VIM-2 et SIM-1 ont été signalés en Corée [85].

➤ **Classe C :**

Cette classe est constituée de céphalosporinases chromosomiques qui hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines, mais pas le céfépime ou les carbapénèmes. L'analyse phylogénétique suggère que les gènes codant pour ces enzymes (bla gènes) ont un ancêtre commun. Il est proposé que ceux-ci représentent une famille distincte de bêta-lactamases : les céphalosporinases dérivés d'*Acinetobacter* (*Acinetobacter-derived cephalosporinases* (ADCs)). À ce jour, 28 gènes blaADC ont été trouvés et sont répertoriés dans GenBank [82].

➤ **Classe D :**

Ce sont des oxacillinases qui se caractérisent par une hydrolyse plus efficace de l'oxacilline comparée à celle de la benzylpénicilline. Elles hydrolysent aussi l'amoxicilline, la méticilline, la céphaloridine et à un degré variable la céfalotine, mais en revanche, elles possèdent un pouvoir hydrolitique faible vis-à-vis les carbapénèmes [86].

Les oxacillinases sont divisés en quatre sous-groupes phylogénétiques [85]:

- ✧ Sous-groupe 1 (OXA-23-like) contient l'OXA-23, -27 et -49 ;
- ✧ Sous-groupe 2 (OXA-24-like) est composé d'OXA-24, -25, -26 et -40 et partage l'identité de 60% d'acides aminés avec le sous-groupe 1.
- ✧ Sous-groupe 3 comprend les OXA-51, qui sont inhérentes à *A baumannii*, et partage 56% et 63% d'identité des acides aminés avec les sous-groupes 1 et 2 respectivement.
- ✧ sous-groupe 4 contient les OXA-58 enzymes qui partage une identité de 59% d'acides aminés avec OXA-51 et moins de 50% des sous-groupes 1 et 2.

Les gènes codant pour les enzymes OXA-23-like et OXA-51-like ont été trouvés liés à une séquence d'insertion ISAb1, et le gène codant pour OXA-58-like est adjacent d'ISAb2, ISAb3 et ISI8 [87].

Tableau II : Les B-lactamases identifiés chez *A baumannii* [82]

B-Lactamases	Classe	L'antibiotique cible	Localisation
TEM-1, -2	A	Aminopénicillines	Plasmide
SCO-1	A	Pénicillines	Plasmide
CARB-5	A	Carboxypénicillines	Plasmide
PER-1, VEB-1, TEM-92, TEM-116, SHV -12	A	Benzylpénicillines, céphalosporines, monobactames	Plasmide ou chromosome
CTX-M-2	A	Céfotaxime, ceftriaxone	Plasmide
IMP	B	Carbapénèmes	Classe 1 intégrons
SIM-1, VIM-2	B	Carbapénèmes	Classe 1 intégrons
ADC	C	Céphalosporines	Chromosome (intrinsèque)
OXA-23-like	D	Carbapénèmes	Plasmide
OXA-24-like	D	Carbapénèmes	Chromosome, plasmide
OXA-51-like	D	carbapénèmes	Chromosome (intrinsèque)
OXA-58-like	D	Carbapénèmes	Plasmide ou chromosome

a.2 -Les enzymes modifiant les aminoglycosides :

La résistance aux aminosides se produit par des modifications chimiques spécifiques des groupes hydroxyle ou amino de l'antibiotique. Ces modifications sont catalysées par des O-phosphoryltransférases (phosphotransférases), N-acétyltransférases (acétylases) et O-adenyltransférases (adenylases). Plusieurs études ont été réalisées pour déterminer les types des enzymes modifiant les aminoglycosides qui sont présents chez *A baumannii*.

La plupart des gènes codant pour ces enzymes ne sont présents que dans certains isolats cliniques et ils sont associés aux éléments génétiques mobiles tels que les plasmides, les transposons et les intégrons, ce qui suggère qu'ils sont acquis par un transfert horizontal [63].

Seward et al, ont analysé une collection d'*Acinetobacter spp* de 11 pays et ont conclu que les différents gènes ne sont pas limités à des zones géographiques spécifiques; des structures similaires des intégrons ont été trouvées dans des isolats de différents endroits à travers le monde [82, 84].

À ce jour, au moins neuf différentes enzymes modifiant les aminoglycosides ont été trouvées chez *Acinetobacter spp*. Plus qu'une enzyme peut être présente dans chaque isolat et dans des combinaisons différentes [63].

Les enzymes modifiant les aminoglycosides ne sont pas exclusifs d'*A baumannii*, Des études ont montré qu'*A haemolyticus* et d'autres espèces apparentées sont aussi intrinsèquement résistants à ces antibiotiques à cause de la synthèse d'une enzyme spécifique N-acétyl-transférase AAC (6 ') [73].

Tableau III : Les enzymes modifiant les aminoglycosides identifiées chez *A baumannii* [63]

Nom	Classe	L'antibiotique cible	Plasmide, intégron ou chromosome
AAC(3)-Ia	Acétyltransférase	Gentamicine	Classe 1 intégron
AAC(3)-Iia	Acétyltransférase	Gentamicine Tobramycine	
AAC(6')-Ib	Acétyltransférase	Tobramycine Amikacine	Classe 1 intégron
AAC(6')-Ih, AAC(6')-Iad	Acétyltransférase	Tobramycine Amikacine	Plasmide
APH(3')-Ia	Narrow spectrum phosphotransférase	Kanamycine	
APH (3')-VI	Phosphotransférase	Amikacine kanamycine	Plasmide
ANT(2'')-Ia	Adenyltransférase	Gentamicine Tobramycine	Classe 1 intégron
ANT(3'')-Ia	Adenyltransférase	Streptomycine Spectinomycine	Classe 1 intégron

b. Défaut de perméabilité et les systèmes d'efflux:

A baumannii fait partie des bactéries non fermentaires qui représentent un extrême problème de la multirésistance aux antibiotiques, elles ont une haute résistance intrinsèque et sont en mesure d'acquérir rapidement les mécanismes de résistance. La résistance intrinsèque est principalement due à la membrane externe qui est plus imperméable que la membrane externe des autres bactéries à Gram négatif et les systèmes d'efflux qui peuvent contribuer également à la résistance acquise de ces bactéries [89].

b.1-Les protéines de la membrane externe OMP :

Les porines sont des protéines capables de former des canaux permettant le transport des molécules à travers les membranes de bicouches lipidiques. Les porines peuvent agir comme des cibles potentielles pour l'adhésion à d'autres cellules et de la liaison des composés bactéricides à la surface des bactéries à Gram négatif. Les variations de leur structure ou la régulation de leur expression en réponse à la présence des antibiotiques sont les stratégies de survie qui ont été développées par de nombreuses bactéries.

Une des limites de notre connaissance est le manque d'information concernant ses OMP et les propriétés de perméabilité de cette membrane externe chez *A baumannii*. Jusqu'à présent, seul un petit nombre d'OMP ont été signalés et leurs fonctions restent floues.

Le petit nombre et la taille des porines pourraient expliquer la diminution de la perméabilité de la membrane externe d'*A baumannii* (moins de 5%) en comparaison avec les autres bactéries à Gram négatif. La membrane externe d'*A baumannii* est moins perméable aux agents antimicrobiens que dans *E coli*. Conformément à Sato et Nakae, le coefficient de perméabilité aux céphalosporines est compris entre 2 et 7 fois, il est plus grand chez *P aeruginosa* que dans *Acinetobacter spp* [90].

La perte des porines a été plus fréquemment impliquée dans la résistance aux B-lactamines, l'absence d'une protéine entre 33-36kDa, une protéine 29kDa nommé Caro et une protéine de 43kDa homologue de l'oprD de *P aeruginosa* impliquée dans la résistance à l'imipénème.

La protéine OmpA déjà parlé comme un potentiel de virulence déterminant est homologue des porines OmpA et OmpF chez les Entérobactéries et *P aeruginosa*, où elles servent comme des canaux lents pour B-lactamines. Cependant, des études chez

A baumannii multirésistant n'ont pas encore identifié un rôle clair d'OmpA dans la résistance aux B-lactamines [91].

b.2- Les pompes à efflux:

Depuis leur découverte dans les bactéries, les pompes à efflux ont été montrées pour avoir un rôle croissant dans le phénotype intrinsèque et acquise de la résistance aux antibiotiques.

Elles sont codées par les chromosomes au sein des bactéries, mais peuvent également être acquises dans le cadre horizontal de transfert de gènes.

Les pompes à efflux sont subdivisées en différentes familles sur la base des homologies de séquence :

- ✧ Superfamille ATP binding cassette (ABC)
- ✧ Superfamille facilitateur majeur (MF)
- ✧ La famille des petites drogues multirésistantes (SMR),
- ✧ Superfamille l'extrusion des composés multirésistants et toxiques (MATE),
- ✧ Superfamille résistance-nodulation-division cellulaire (RND)

Chez *A baumannii* trois types de pompes ont été associés à la résistance aux antimicrobiens RND, MATE, et MF [92]

1) *Famille de la résistance - nodulation - division cellulaire (RND) :*

Les pompes RND sont des pompes à trois composants avec une spécificité de substrat large consistant d'une structure tripartie commune avec le périplasma interne et les composants de la membrane externe

➤ *Pompe d'efflux AdeABC :*

La plupart des transporteurs appartenant à cette famille interagissent avec une protéine de fusion membranaire (MFP) et d'une OMP. Cette interaction permet à l'agent antimicrobien de passer à travers les membranes internes et externes des bactéries sans accumulation dans le périplasma. Par conséquent, AdeABC est une pompe à efflux à trois composants où l'AdeA est le MFP, AdeB est le transporteur des substances et AdeC est l'OMP [90].

Le transport des drogues est entraîné par le gradient électrochimique transmembranaire des protons, une molécule de médicament est échangée par un ion H⁺ (Figure 3).

Il a été démontré que ce système est responsable pour une sensibilité réduite à un large éventail des antibiotiques tels que les aminoglycosides, les tétracyclines, l'érythromycine, chloramphénicol, triméthoprime, fluoroquinolones, des β-lactamines, le bromure d'éthidium, et encore récemment, la tigécycline [93].

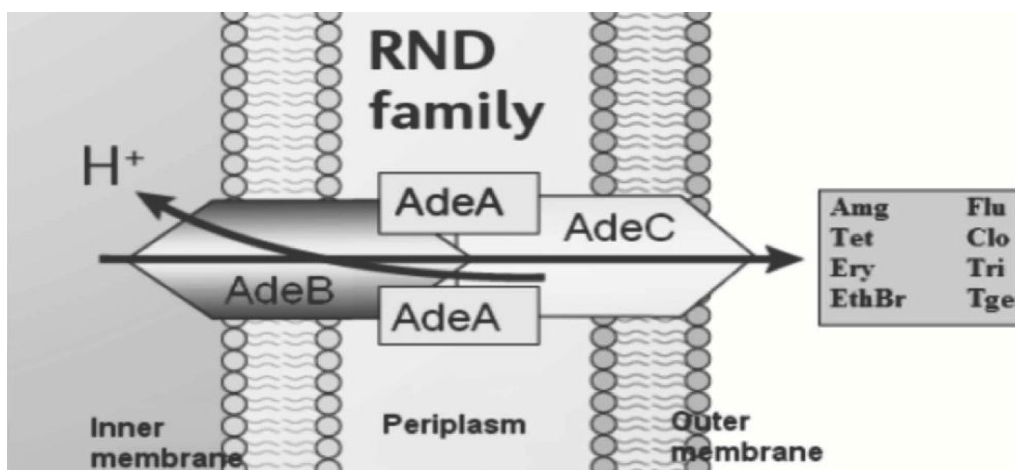


Figure 4 : La pompe à efflux RND. Amg – aminoglycosides, Flu fluoroquinolones, Tet – tetracyclines, Clo – chloramphenicol, Ery – erythromycine, Tri – triméthoprime EthBr – éthidium bromide, Tge- tigécycline [93].



Figure 5: Organisation schématique des gènes ade.

Les gènes de structure de l'AdeA, AdeB, et AdeC sont contiguës et directement orientés, ce qui suggère qu'ils constituent un opéron. Ils sont précédés par deux adjacents cadres ouverts de lecture, AdeR et AdeS, qui sont transcrits dans la direction opposée comme le montre la figure suivante. Cette pompe d'efflux est régulée par un système à deux composants de régulation : un capteur de kinase et un régulateur de réponse kinase [94].

➤ *Pompe d'efflux AdeIJK :*

AdeIJK est une pompe à efflux type RND formée de trois composants, dont AdeI est une MFP, AdeJ est le transporteur des substances et AdeK est l'OMP.

Récemment, il a été rapporté que cette pompe a contribué à la résistance de β -lactamines, chloramphénicol, tétracycline, l'érythromycine, lincosamides, fluoroquinolones, l'acide fusidique, la novobiocine, rifampicine, et le triméthoprime. En outre la pompe peut expulser l'acridine, la safranine, pyronine, et dodécylsulfate de sodium mais pas le bromure d'ethidium

Les pompes AdeABC et AdeIJK contribuent de façon synergique à la résistance de tigécycline [95].

2) *Superfamille facilitateur majeur (MFS):*

Les principales pompes à efflux de cette famille chez *A baumannii* sont: Tet (A) et Tet (B). Le déterminant efflux Tet (A) confère une résistance à la tétracycline et Tet (B) confère une résistance à la tétracycline et la minocycline. Ces pompes à efflux n'affectent pas les tétracyclines nouvelles telles que glycylyclines. L'analyse de la prévalence des gènes Tet(A) et Tet(B) dans une collection de 79 souches d' *A baumannii* résistantes à la tétracycline qui n'étaient pas épidémiologiquement liées montre que 66% des souches sont des gènes Tet(B) et 13,6% sont des gènes Tet(A) du gène. Aucune des souches analysées ont les deux gènes [96].

3) *Superfamille l'extrusion des composés multirésistants et toxiques (MATE) :*

➤ *La pompe à efflux AbeM*

La surexpression de AbeM est responsable d'une résistance significative au bromure de l'éthidium, acriflavine, la gentamicine, fluoroquinolones (telles que la ciprofloxacine, la norfloxacine et ofloxacine), la kanamycine, l'érythromycine, chloramphénicol, tétraphényl chlorure de phosphonium, et triméthoprimine [92].

c. Modification ou protection des sites cibles des antibiotiques :

A baumannii peut devenir résistant en modifiant les sites cibles des antibiotiques. Ce mécanisme de résistance affecte les B-Lactamines, les aminosides, les tétracyclines et les quinolones.

c.1-Modification des protéines liant la pénicilline PLP

Le principal mécanisme de résistance de B-lactamines est la production de B-lactamases, mais, de temps en temps la résistance à l'imipénème a également été associée à la modification de certains PLP. Gehrlein et al ont étudié des isolats d'*A baumannii* sensibles et d'autres mutants résistants aux carbapénèmes obtenus in vitro, ils ont montré qu'il y a une hyper-production d'une PLP de 24 kDa et la production de six autres PLP à un niveau inférieur.

L'absence d'un PLP2a 73,2 kDa confère un faible niveau de résistance à l'imipénème et / ou méropénème, tandis que l'absence d'un autre PLP2b 70,1 kDa a été associé à un niveau plus élevé de résistance à ces deux antibiotiques [85].

c.2- Méthylation d'ARNr 16S:

La résistance aux aminosides est principalement due à la production des enzymes modifiant les aminoglycosides, mais, des études récentes ont identifié plusieurs souches d' *A baumannii* productrices de l'ARNr 16S méthylase (ArmA).

En 2005, Galimand et al. ont étudié la diffusion mondiale de la résistance des gènes de méthylase ; ils ont conclu que ce gène était associé à un transposon TN 1548 et la propagation est due à la conjugaison et à la transposition. Ils ont également suggéré que c'était la cause de la dissémination de la résistance aux aminosides par méthylation d'ARNr 16S chez Entérobacteriaceae et *A baumannii* [97].

c.3- Protection des Protéines du ribosome :

Le seul gène identifié chez *A baumannii* codant pour une protéine ribosomique de protection c'est le tet M, qui a d'abord été décrit par Ribera et al. Ce gène code pour une protéine qui protège le ribosome de la tétracycline, la doxycycline et la minocycline. Il a une homologie de 100% pour le même gène de *S aureus* ce qui suggère un transfert horizontal de matériel génétique entre les bactéries Gram-positives et gram-négatives [98].

c.4-Mutations dans les gènes *gyrA* et *parC* :

Chez *A baumannii* la résistance aux quinolones est souvent due à des modifications dans la structure d'ADN gyrase secondaire à des mutations des régions déterminant de la résistance aux quinolones dans les gènes *gyrA* et *parC*. Ces changements entraînent une plus faible affinité de la liaison des quinolones au complexe ADN-enzyme [99].

La plupart des mutations de la protéine GyrA chez *A baumannii* sont Ser-83 et Gly-81, tandis que ParC présente habituellement des mutations dans le Ser-80 et Glu-84 ; plusieurs études affirment que les mutations dans *parC* ne se trouvaient que dans des souches qui avaient aussi des mutations dans *gyrA* [100].

VIII. TRAITEMENT :

1. Traitement empirique :

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit reposer sur la connaissance de l'épidémiologie locale, l'évaluation des probabilités diagnostiques, l'appréciation de la gravité du tableau clinique et de la fragilité du terrain. Il doit tenir compte de la localisation de l'infection et l'exposition préalable à des antibiotiques [101].

Il est clair que les infections communautaires banales ne relèvent généralement pas d'une association [101]. La question se pose dans les infections sévères : soit parce qu'elles s'accompagnent d'une défaillance d'organes, d'un sepsis sévère, soit parce qu'elles se développent sur un terrain particulier, fragilisé par l'âge ou l'immunodépression [102].

A l'étape empirique, les auteurs s'accordent sur la supériorité de l'association d'antibiotiques surtout pour les sepsis sévères. L'antibiothérapie empirique est également justifiée lorsque les prélèvements sur le site infectieux sont difficiles à réaliser ou à interpréter [101].

2. Le choix d'antibiotiques :

Le choix des antibiotiques appropriés est limité par le fait que les taux de résistance d' *A baumannii* à plusieurs de ces agents peuvent être très élevés.

Des éléments de preuve concernant l'efficacité des différents régimes de traitement sont principalement dérivés d'études rétrospectives ou de petites études prospectives.

a. Polymyxine :

Les polymyxines cationiques sont des polypeptides qui interagissent avec la couche de lipopolysaccharide des bactéries à Gram-négatif.

En raison de problèmes de toxicité, les Polymyxines ont été abandonnés au début des années 1980. Deux agents de cette classe sont actuellement disponibles pour l'usage clinique, à savoir polymyxine B et la colistine (polymyxine E). La colistine est disponible sous deux formes, le sulfate de colistine et le colistimethate de sodium, Ce dernier est une prodrogue non-active qui est utilisée par voie parentérale en raison de sa toxicité limitée [103].

Les premières études cliniques sur l'utilisation de la colistine par voie intraveineuse pour le traitement de divers types d'infections causées par *A baumannii* multirésistant, ont eu un bon résultat clinique, mais mieux le doute sur l'adéquation de la colistine en monothérapie [104]. Des réponses cliniques favorables ont également été associées à la colistine intraveineuse dans des séries de cas aux soins intensifs avec différents types d'infections, principalement les PNAVM causées par *A baumannii* multirésistant [105, 106].

La colistine peut être également administrée par voie respiratoire chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales. Plusieurs études ont rapporté des résultats cliniques favorables avec l'utilisation de la colistine aérosol avec la colistine par voie intraveineuse ou d'autres agents antimicrobiens parentéraux pour la pneumonie nosocomiale causée par *A baumannii* multirésistant [107, 108], notamment, dans quelques-uns des rares cas rapportés dans la littérature, l'administration de la colistine nébulisée comme le seul agent

microbiologiquement actif contre les pneumonies nosocomiales à *A baumannii* a montré une efficacité clinique considérable [107]. Cette méthode de traitement pourrait servir comme option de dernier choix dans les cas où l'administration par voie systémique n'est pas réalisable.

La toxicité de la colistine dans de récentes études s'est avérée plus faible que prévu [109]. Plusieurs études ont révélé que le taux de développement de néphrotoxicité chez les patients traités avec de la colistine est semblable à celle liée à d'autres antibiotiques [5]. La plupart des études non comparatives ont signalé un taux de toxicité rénale associée avec la thérapie de colistine entre 8% et 21% [105, 110, 111].

Dans une étude récente, le traitement prolongé par la colistine des patients atteints des infections nosocomiales n'a donné aucune toxicité grave [112]. Les patients souffrant déjà de dysfonctions rénaux semblent être plus sensibles aux effets indésirables néphrologiques [110].

b.Sulbactam :

Sulbactam est un inhibiteur de B-lactamase avec une activité intrinsèque contre de nombreuses souches d'*Acinetobacter*. Cette activité intrinsèque peut être due à la capacité de sulbactam à inhiber les PLP. Le sulbactam en monothérapie n'est pas conseillée pour les infections graves à *Acinetobacter*. Commercialement, le sulbactam est disponible en combinaison avec un agent de B-lactamines (par exemple l'ampicilline) [113]. Quelques rapports des cas décrivent la réussite de sulbactam, seul ou en combinaison avec l'ampicilline pour le traitement des infections à *Acinetobacter* [114, 115].

Une étude brésilienne a examiné l'efficacité clinique de la combinaison ampicilline-sulbactam dans le traitement d' *A baumannii*, le taux d'amélioration ou de guérison était de 67,5% où la plupart des patients avaient des infections graves [114]. Dans une autre étude faite en France impliquant un modèle de pneumonie chez la souris causé par deux isolats différents d' *A baumannii*, le sulbactam a été testé avec : l'imipénème, ticarcilline, acide clavulanique-ticarcilline et rifampicine, et dans des combinaisons triple: ticarcilline-acide clavulanique-sulbactam; β -lactamines-sulbactam - rifampicine, ces associations ont abouti à une survie améliorée. Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation des combinaisons non classiques de β -lactamines, inhibiteurs de β -lactamase, et rifampicine doivent être envisagés au cours de traitement de la pneumonie nosocomiale due à *A baumannii* [116].

D'autres études montrant l'efficacité de sulbactam seul ou associé dans le traitement des infections nosocomiales à *A baumannii* sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV : Différentes études montrant l'efficacité des régimes à base du Sulbactam vs autres régimes pour le traitement des infections à *A baumannii* [117]

	Type d'étude	Type d'infection	Résistance	Régimes	Régime comparatif	Résultats (Sulbactam vs régimes comparatif)
RODRIGUEZ GUARDADO et al (2008)	Cohorte rétrospective	Meningite post-chirurgicale	MR	Ampicillin/sulbactam	Carbapénème,	Mortalité : 25% vs 43%, non significatif dans une analyse multivariable.
KUO et al (2007)	Cohorte rétrospective	Bactériémie	MR (aux carbapénèmes)	Ampicilline/Sulbactam Ampicillin/Sulbactam plus carbapénème	Carbapénème ; carbapénème plus amikacine	Mortalité : 40% ;31% vs 58% ;50%
CHOI et al (2006)	Cohorte rétrospective	Bactériémie	Sensible a l'Imipenem dans 35 cas contre MR chez 12 cas	Cefoperazone/ Sulbactam	Imipenem/ Cilastatine	Réponse clinique favorable à 72h : 77% vs 75% Mortalité sur 30 jours : 20% vs 50% NS, p=0,065
SMOLYAKOV et al (2003)	Cohorte rétrospective	Bactériémie	MR (sensible à l'Imipenem) vs AB sensibles	Ampicillin/Sulbactam	Autres agents	Mortalité : 42% vs 41%, non significatif
WOOD et al (2002)	Cohorte rétrospective	PNAVm	Sensibles a l'imipenem chez 12 parmi 14 cas vs AB sensibles chez 63 cas	Ampicillin/Sulbactam	Imipenem/ Cilastatine	Mortalité : 7% vs 19%, non significatif Succès clinique : 93% vs 83%, non significatif
CISNEROS et al (1996)	Cohorte prospective	Bactériémie	Majorité MR, sensible a l'imipenem chez 36 parmi 79 cas	Ampicillin/Sulbactam	Imipenem ; ceftazidime	Succès clinique : 88% vs 83%

c. La tigécycline :

La tigécycline dérivée de minocyclines est efficace pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et les infections intra-abdominales.

En général, elle a démontré une bonne activité in vitro contre *A baumannii* multirésistant, mais il existe une controverse entourant l'utilisation de la tigécycline dans les bactériémies. Cela est dû à des concentrations sous-optimales de la tigécycline dans le sang à la dose actuellement recommandée [118]. Son utilisation n'est pas recommandée si une autre alternative est disponible.

En outre, il aurait pu être une synergie entre la tigécycline et d'autres antibiotiques. Un groupe en Italie a examiné l'activité in vitro de la tigécycline en association avec divers antibiotiques contre *A baumannii* multirésistant. Ils ont démontré in vitro la synergie de la tigécycline en combinaison avec la colistine, la lévofloxacine, l'amikacine et l'imipénème. Cette synergie n'a été observée que chez les souches non sensibles à la tigécycline. Selon les auteurs, d'autres études sont nécessaires pour clarifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la synergie entre la tigécycline et les autres antibiotiques [119].

3. Modes de prescription:

Malgré le nombre important de familles d'antibiotiques et de molécules disponibles, le choix d'une antibiothérapie pour une infection nosocomiale à est restreint et les options sont limitées en raison de sa multirésistance, facteur d'échec thérapeutique.

Cette situation est évolutive et la publication fréquente de nouvelles enzymes inactivant les B-lactamines, notamment les carbapénèmes signe le pouvoir d'adaptation de ces bactéries aux antibiotiques [120].

Il est à noter qu'en dehors d' *A baumannii*, la plupart des autres espèces d'*Acinetobacter*, rarement pathogènes, sont moins souvent porteuses de mécanismes de résistance.

Dans ces limites, les choix thérapeutiques doivent être fondés sur des associations d'antibiotiques. Parmi les avantages de l'utilisation de la thérapie combinée est de parvenir à une synergie qui augmente l'activité des antibiotiques ; cette activité peut être significativement plus élevée par les deux antibiotiques combinés à celui prévu par la somme de chaque antibiotique. Elle permet également l'administration des doses plus faibles de chaque antibiotique pour diminuer leur toxicité.

Les combinaisons thérapeutiques utilisées comprennent la plupart du temps un aminoside (l'amikacine et la tobramycine sont pharmacologiquement les mieux placées vis à vis l'*Acinetobacter*) associé à une carboxypénicilline (ticarcilline) ou un carbapénème (imipénème ou méropénème) encore souvent actif, ou une fluoroquinolone associée à l'Amikacine [121]. D'autres stratégies sont encore utilisées telles que Colistine + Rifampicine ou Imipénème + Sulbactam, ou encore Sulbactam + Rifampicine.

4. Nouveaux agents thérapeutiques : peptides

Une série de nouvelles molécules, y compris les produits naturels et les nouvelles substances chimiques de synthèse, sont constamment dépistés pour examiner leur activité contre *A baumannii*, des résultats variables ont été obtenus.

Le groupe le plus prometteur est celui des peptides :

Le rBPI2 et cécropine P1 : deux peptides cationiques antimicrobiens membrane active ont été utilisés pour inhiber la croissance d' *A baumannii*. Le rBPI2 est une forme recombinante du domaine N-terminal de la protéine humaine, son rôle est d'augmenter la perméabilité des protéines (bactéricide). Le cécropine est un peptide antibactérien. L'application de ces agents dans le traitement des infections graves à *Acinetobacter* dans la clinique n'est pas encore définie [82].

Le cécropine A melittine : peptide hybride a été montré qu'il pourrait être une chimiothérapie alternative pour *Acinetobacter spp* résistant à la colistine [122].

La buforin II : exerce une forte activité antimicrobienne, une amélioration du taux de survie, et enfin, réalise une réduction significative des endotoxines plasmatiques et les concentrations de cytokines. En outre, la synergie de la buforin II avec rifampicine a été observée. Il semble que la buforin augmente la perméabilité membranaire facilitant ainsi la pénétration des solutés hydrophobes imperméables tels que la rifampicine [123].

β -défensine 2 humaine (h β D2) : peptides cationiques et amphipathiques qui exercent un effet antibactérien, par création de pores ou par perturbation de la membrane cellulaire des organismes cibles, conduisant à la libération de leur contenu cellulaire, et finalement, la destruction de la cellule par osmose.

H β D2 est un peptide endogène du système immunitaire inné et peut-être moins toxique que d'autres molécules telles que la Polymyxine. En plus de leur activité antibactérienne orientée, les défensines ont le potentiel de neutraliser les endotoxines bactériennes par liaison directe et l'inactivation des lipopolysaccharides, empêchant ainsi la capacité des endotoxines à provoquer un choc. En outre, en raison de leur capacité à former des canaux dans les membranes lipidiques, les défensines facilitent la pénétration des médicaments hydrophiles.

L'inconvénient le plus important de h β D2 est que la concentration en sel affecte son effet bactéricide. Il a été démontré que 150 mM de chlorure de sodium est suffisante pour réduire l'effet bactéricide de h β D2 au moins 15 fois, ce qui indique que l'activité maximale de h β D2 ne peut être trouvée dans les sites du corps humain qu'avec une faible concentration en sel [123].

IX. PREVENTION

1. Mesures préventives générales

a. Gestion de l'antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques conduit au risque de sélection de germes résistants, puis de diffusion épidémique de ces germes par transmission croisée. Ce phénomène est particulièrement aigu et visible dans les secteurs de réanimation qui pourront jouer le rôle de plaque tournante, de diffusion épidémique de ces bactéries [124].

Il est donc habituellement recommandé que les unités de réanimation se dotent de protocoles thérapeutiques définissant la nature et la durée des antibiothérapies probabilistes initiales en fonction de l'écologie locale et définissent l'utilisation des antibiotiques à spectre plus étroit, après obtention des informations microbiologiques nécessaires. La distinction entre colonisation et réelle infection mérite d'être établie au cas par cas afin de ne pas favoriser l'émergence de germes résistants par une antibiothérapie intempestive [125].

b. Mesures d'hygiène et d'organisation des soins

Compte tenu de l'importance de la diffusion clonale des souches d' *A baumannii* et de l'importance du manuportage dans le phénomène de dissémination, les méthodes de prévention s'appuyant sur les précautions de barrière sont tout à fait adaptées à cette bactérie. Elles comportent les recommandations habituelles d'isolement géographique et technique du patient infecté, l'utilisation de matériel à usage unique, le nettoyage fréquent de l'environnement du patient. Une prévention efficace doit aussi tenir compte des données de surveillance au long cours, de la prédominance éventuelle d' *A baumannii* dans l'unité de réanimation et de sa résistance aux antibiotiques utilisés dans le service [126].

➤ Maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives :

La maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives passe bien évidemment par la détermination et surtout le strict respect des protocoles déterminant le choix des matériels, l'asepsie de mise en place et d'entretien. Chaque jour la question posée doit être la même : « ce dispositif (cathéter, sondes diverses), est-il indispensable au malade en regard d'un risque infectieux croissant ? » [125].

➤ L'isolement :

Le but de l'isolement en réanimation est essentiellement de s'opposer à la transmission croisée des germes, notamment les multirésistants, provenant d'un patient ou de son environnement. L'isolement protecteur s'avère indispensable pour protéger les patients immunodéprimés hospitalisés en réanimation [125].

Une organisation en chambre individuelle équipée de lavabo pour le lavage des mains est souhaitable tant pour des raisons de prévention que de confort des patients.

➤ L'hygiène des mains :

L'efficacité préventive du lavage des mains est clairement démontrée en réanimation, et ce geste constitue la mesure de base nécessaire [127].

Tableau V : Etude expérimentale de l'efficacité du lavage des mains pour l'élimination d'*A baumannii*; mains contaminées 10^3 UFC (faible contamination) et 10^6 UFC (grande contamination) [128].

Agent	Taux d'élimination	
	Faible contamination	Grande contamination
Savon liquide	99,97%	92,40%
70% Ethyl alcohol	99,98%	98,94%
10% Povidone-iodine	99,98%	98,48%
4% Chlorhexidine	99,81%	91,39%

L'observance médiocre du personnel médical et non médical au lavage traditionnel des mains, constamment rapportée dans les études depuis 20 ans, a conduit à réexaminer les techniques proposées ainsi que leur faisabilité dans le contexte réel des activités de soins. Il a alors été montré que compte tenu de la charge en soins des personnels, une amélioration de l'observance ne pourrait être obtenue qu'en proposant une technique d'hygiène des mains plus simple, plus rapide et plus accessible au lit du malade : la friction hydro-alcoolique. Cette technique présente par ailleurs l'avantage d'une meilleure efficacité et d'une meilleure tolérance cutanée que le lavage traditionnel des mains [129].

Tableau VI: L'activité bactéricide in vitro de 9 solutions Hydro-Alcooliques contre l'*A baumannii* (agents dilués à 10%, *A baumannii* résistant aux C3G) [130].

Alcools	Autres agents	Réduction logarithmique
60% Isopropyl, 0.05% Phenoxyethyl		-0,02
46% Ethyl, 27% Isopropyl, 1% Benzyl		-0,05
70% Ethyl	0.3% Triclosan	0,3
30% I-Propanol, 45% Isopropyl	0.2% Mecetronium	3,2
60% Isopropyl	0.5% Chlorhexidine	>5,0
70% Isopropyl	0.5% Chlorhexidine, 0.45% H ₂ O ₂	>5,0
89% Isopropyl/Ethyl	0.1% Chlorhexidine	>5,0
40% I-Propanol, 30% Isopropyl	0.1% Octenidine	>5,0
55% Isopropyl	0.5% Triclosan	>5,0

Le port de gants non stériles est particulièrement recommandé lors de la manipulation de toutes les sécrétions et liquides biologiques potentiellement infectieux (sang, selles, urines...). Ces gants à usage unique doivent être jetés après chaque geste contaminant et ne dispensent pas du lavage des mains [131, 132].

Le port discontinu du masque est recommandé pour la réalisation des gestes aseptiques ainsi que pour les soins donnés aux patients en isolement protecteur ou en isolement septique, notamment contre les germes à transmission aérienne [125].

Les surblouses textiles ou les tabliers protecteurs à usage unique permettent d'éviter la contamination des vêtements lors de contact avec un patient infecté à germe multirésistant, notamment lors des soins de nursing ou de pansement.

2. Surveillance des bactéries multirésistantes [125, 133] :

La surveillance des bactéries multirésistantes peut permettre de détecter l'apparition de cas groupés d'infections ou d'épidémies. Toutefois, cet objectif oblige une surveillance en temps réel qui est associée à une charge de travail lourd au quotidien et donc pose des problèmes de faisabilité. Ce qui explique qu'en pratique, c'est souvent le laboratoire de microbiologie qui alerte sur l'apparition de cas éventuellement groupés.

Tous les services de réanimation ne présentent pas la même écologie en matière de BMR. Il est donc recommandé avant d'établir un programme de surveillance de ces bactéries, de déterminer celles qui sont les plus prévalentes dans le service pour éviter de surveiller des événements rares, donc peu rentables au regard de la charge du travail. Une fois le choix, il peut être intéressant d'organiser un dépistage des malades porteurs à l'admission et des acquisitions dans le service en incluant les colonisations et les infections.

3. Contrôle des épidémies à *A baumannii* [19, 113] :

La gestion réussit d'une épidémie requière une coopération effective de tout le personnel concerné, l'éducation régulière et la révision fréquente des mesures de contrôle sont essentielles.

Quand la source ou le réservoir sont identifiés, l'épidémie sera contrôlée par l'éradication de ces derniers. Dans d'autres circonstances, différentes mesures peuvent être utilisées, comportant la fermeture de l'unité, cohorte des patients et du staff, hygiène stricte des mains, isolement total, désinfection de l'environnement, transférer tous les patients colonisés ou infectés et contrôle de l'antibiothérapie.

Une surveillance des cultures obtenues à partir des patients, du personnel soignant et de l'environnement peut aider à identifier les sources potentielles de l'épidémie, et à suggérer des mesures de contrôle spécifiques.

L'utilisation de différentes méthodes de typage peut aider à cerner les modes de transmission de l'*A baumannii* durant une épidémie, par la différenciation entre les souches sporadiques et les souches épidémiques.

Des études de cas peuvent être effectuées pour identifier les facteurs de risques potentiels de l'acquisition de souches épidémiques.

Tableau VII : Méthodes de contrôle et de prévention des épidémies à *A baumannii*

Méthodes	Commentaires
Control de la source	Efficace si la source est identifiée
Précautions standards	Lavage des mains, usage correct des gants ; réactions faibles de la part du personnel
Barrières de contact	Equipement unique a chaque patient
Hygiène environnementale	La contamination de l'environnement est souvent reportée en cas d'épidémies à <i>A baumannii</i>
Cohorte sur les patients	Grouper des patients colonisés et infectés dans une seule unité
Cohorte sur le personnel de santé	Designier un staff pour les soins des patients colonisés et infectés
Fermeture de l'unité	Nécessaire dans certains cas pour interrompre la transmission et permettre la désinfection de l'environnement
Gestion de l'antibiothérapie	Programmes pour promouvoir l'utilisation des antibiotiques et prévenir l'émergence de résistances
Surveillance	Surveillance passive et active pour identifier les patients colonisés ou infectés

4. Vaccination [134] :

Le traitement des infections causées par *A baumannii* est devenu de plus en plus complexe en raison de l'émergence des souches hautement résistantes.

Le développement d'un vaccin pour *A baumannii* est compliqué par le fait qu'aucune protection des antigènes bactériens n'a été identifiée et le nombre limité de facteurs de virulence qui ont été caractérisés. Des cellules bactériennes inactivées et atténuées ont été utilisées pour le développement d'un certain nombre de vaccins en raison de leur capacité à stimuler les réponses immunitaires robustes et protectrices.

En outre, des vaccins à base des cellules entières peuvent stimuler une réponse contre les antigènes multiples, ce qui peut être important pour assurer une protection contre une large gamme de souches d'une espèce bactérienne.

Mcconnell J et ses collègues ont démontré dans un modèle murin que la vaccination avec les cellules entières inactivées (CEI) peuvent représenter une stratégie viable pour la vaccination contre *A baumannii*. L'immunisation avec le vaccin CEI produit une forte réponse des anticorps, et a pu réduire la charge bactérienne de façon significative après l'infection et aussi les niveaux des cytokines pro-inflammatoires dans le sérum.

La réduction de l'expression des protéines de surface chez *A baumannii* multirésistant peut être problématique si ces antigènes sont la cible d'un vaccin composé d'une seule sous-unité protéiques, cependant la vaccination par les cellules entières inactivées produit des anticorps contre plusieurs antigènes bactériens ce qui peut être bénéfique dans la protection contre diverses souches d' *A baumannii* avec différentes compositions de protéines de surface.



Partie II

Partie pratique

I. MATERIELS ET METHODES :

1. Presentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans les services de réanimation médicale et chirurgicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 24 mois allant de janvier 2007 à décembre 2008.

2. Methode de l'étude :

Le travail a porté sur 578 demandes de prélèvement distal protégé (PDP), pratiqués durant la période considérée. L'étude de la fréquence des germes respiratoires était effectuée sur 480 PDP positifs. La détermination du germe responsable des PN était faite après culture sur les milieux : gélose au sang cuit, polyvitex, Scheadler, Sabouraud chloramphénicol et Mac cnkey.

L'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques des germes respiratoires isolés était effectuée, en se basant sur les résultats des antibiogrammes standards.

Dans notre étude, la résistance des germes isolés aux antibiotiques est déterminée à partir des résultats de l'antibiogramme selon la formule suivante :

$$\% \text{ de résistance} = \frac{\text{Nombre de souches résistantes à un antibiotique}}{\text{Nombre total de souches testées du même germe}}$$

a. Recueil des données :

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque patient: âge, sexe, service d'admission, bactérie isolée et profil de résistance aux antibiotiques.

b. Analyse bactériologique :

Le prélèvement distal protégé joue un rôle important dans la détection des pneumopathies bactériennes.

➤ **Prélèvement :**

Vu sa difficulté, le prélèvement se fait par le médecin au niveau des services concernés, puis il est acheminé directement au laboratoire.

➤ **Examen microscopique :**

- **Examen à l'état frais** entre lame et lamelle, à partir d'une parcelle purulente, ou à partir du mucus à l'objectif x 40.
- **Coloration de Gram** à partir d'une parcelle purulente, ou à partir du mucus, permet la recherche de la flore bactérienne.

L'examen microscopique permet de:

- Compter les leucocytes (rares, nombreux, tapis) par champ.
- Compter les cellules épithéliales (rares, nombreuses, tapis) par champ.
- Présence d'autres cellules (bronchiques, ou alvéolaires)

➤ **Culture :**

Ensemencement en étoile sur les milieux suivants :

- Gélose au sang (on dépose des disques de bacitracine et de l'optochine dans le deuxième quadrant),
- Gélose au sang cuit avec poly vitex,
- Sabouraud.
- Mac Conkey



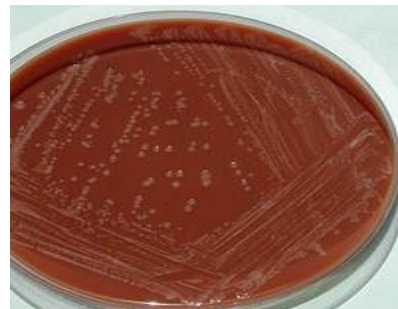
Mac Conkey



Sabouraud



Gélose au sang



Gélose au sang cuit poly vitex

➤ **Identification:** L'identification bactérienne est orientée d'abord par l'examen direct, après coloration de gram qui permet aussi d'orienter le choix de la galerie des examens biochimique. Cette identification se fait par exploration des caractères biochimique des germes sur galerie classique

- Fermentation des sucres,
- Réduction des nitrates,
- Recherche d'enzymes telles l'oxydase, l'ADN ase, la catalase...

Ou éventuellement par le système API (analytic profil index).

➤ **Antibiogramme :**

La lecture et l'interprétation des antibiogrammes ont été réalisées conformément aux normes définies par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Les antibiotiques testés sont les suivants :

<ul style="list-style-type: none">• <i>Béta-lactamines:</i> <p><u>Penicillines:</u></p> <p>TIC : Ticarcilline</p> <p>TZP : Pipéracilline + Tazobactam</p> <p><u>Céphalosporines:</u></p> <p>CAZ : Ceftazidime</p> <p>CFZ : Céfazoline</p> <p><u>Monobactams:</u></p> <p>ATM : Aztréonam</p> <p><u>Carbapénèmes :</u></p> <p>IPM : Imipénème</p>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Aminosides</i> <p>AK : Amikacine</p> <p>GN : Gentamicine</p> <p>NET : Nétilmicine</p> <p>TOB : Tobramycine</p> <ul style="list-style-type: none">• Fluroquinolones : <p>CIP : Ciprofloxacine</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Autres</i> <p>SXT : Sulfaméthoxazol+Triméthoprime</p> <p>CT : Colistine</p> <p>FOS : Fosfomycine</p> <p>RD : Rifampicine</p>
---	---

c. Limites de l'étude :

- ✧ Difficulté de définir la PN à partir de données bactériologiques seules, les renseignements cliniques sont importants
- ✧ Manque de certaines données : âge, sexe, facteurs de risque (antibiothérapie antérieure, durée de séjour)

II. RESULTATS:

1. Répartition d' *A baumannii* parmi les germes isolés des PN :

On note une prédominance d'*Acinetobacter baumannii* 32,36%, suivi de *Pseudomonas aeruginosa* 25,05% et *Staphylococcus aureus* 12,73%.

Tableau VIII : Répartition d'*A baumannii* parmi les germes isolés des PN :

	Nombre	Pourcentage
<i>A baumannii</i>	155	32,36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	120	25,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	61	12,73
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31	6,47
<i>Candida</i>	22	4,59
<i>Corynébacteries spp.</i>	13	2,71
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0,21
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,42
<i>Chrysomonas</i>	1	0,21
<i>Citrobacter</i>	2	0,41
<i>Comamonas</i>	1	0,21
<i>Escherichia coli</i>	7	1,46
<i>Enterobacter</i>	14	2,92
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	1,67
<i>Morganella morganii</i>	2	0,42
<i>Neisseria</i>	1	0,21
<i>Proteus mirabilis</i>	10	2,1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,21
<i>Pneumocoque</i>	2	0,42
<i>Providencia</i>	2	0,42
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0,21
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,83
<i>Les staphylocoques à coagulase négative</i>	4	0,83
<i>Serratia</i>	10	2,1
<i>Streptocoque</i>	4	0,83
Total	479	100

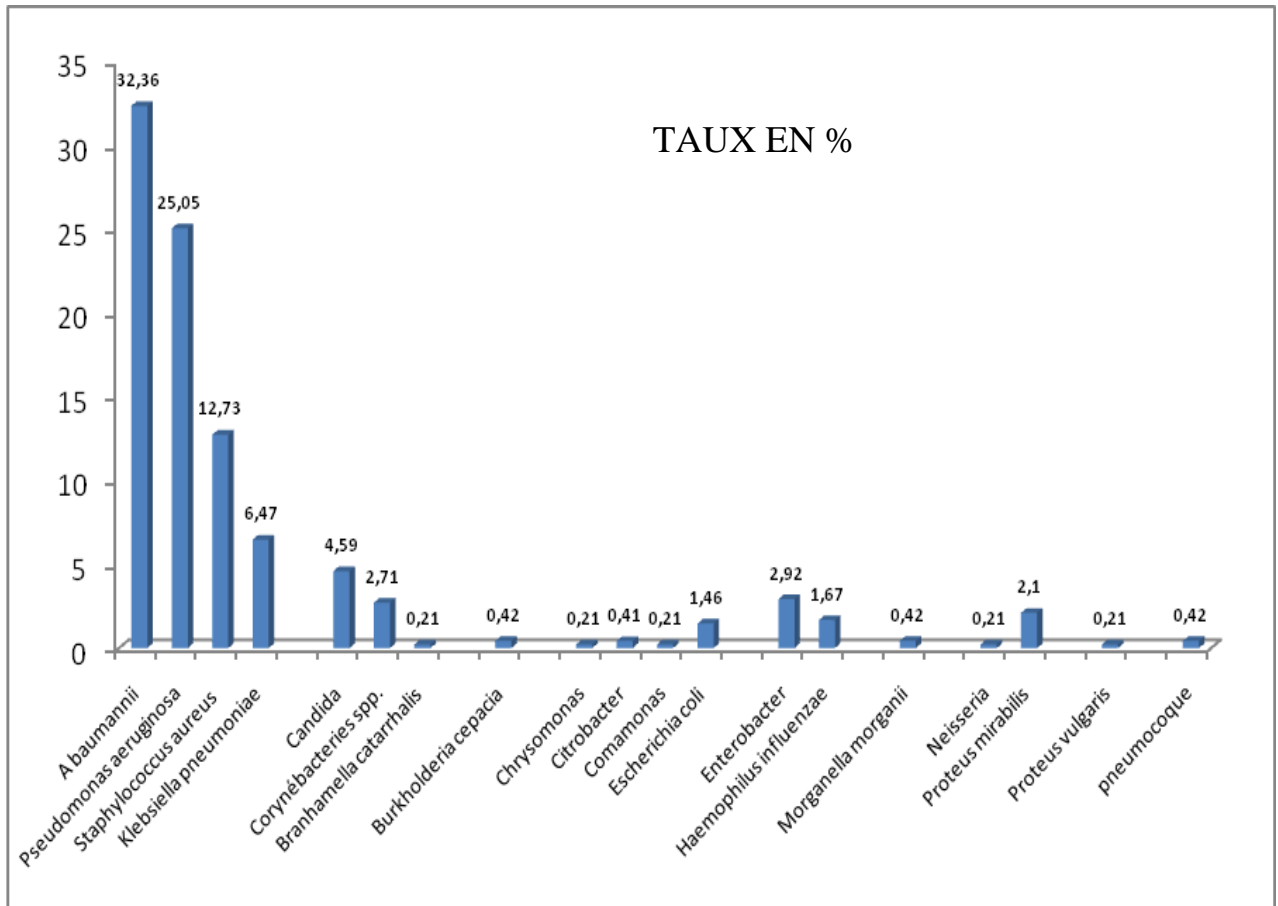


Figure 6: Répartition d'*A. baumannii* parmi les germes isolés de PN

2. Répartition d'*A baumannii* selon l'âge :

La moyenne d'âge des malades était de 50,5 ans. On note à peu près la même fréquence dans les tranches d'âges 40-59 et 60-79 (38,70% et 36,29% successivement), tandis que la tranche des moins de 20 ans ne représentait que 0,81%.

Tableau IX : Répartition d'*A baumannii* selon l'âge

Age	Nombre	%
≤ 19	1	0,81
20-39	21	16,93
40-59	48	38,71
60-79	45	36,29
≥ 80	9	7,26
Total	124	100

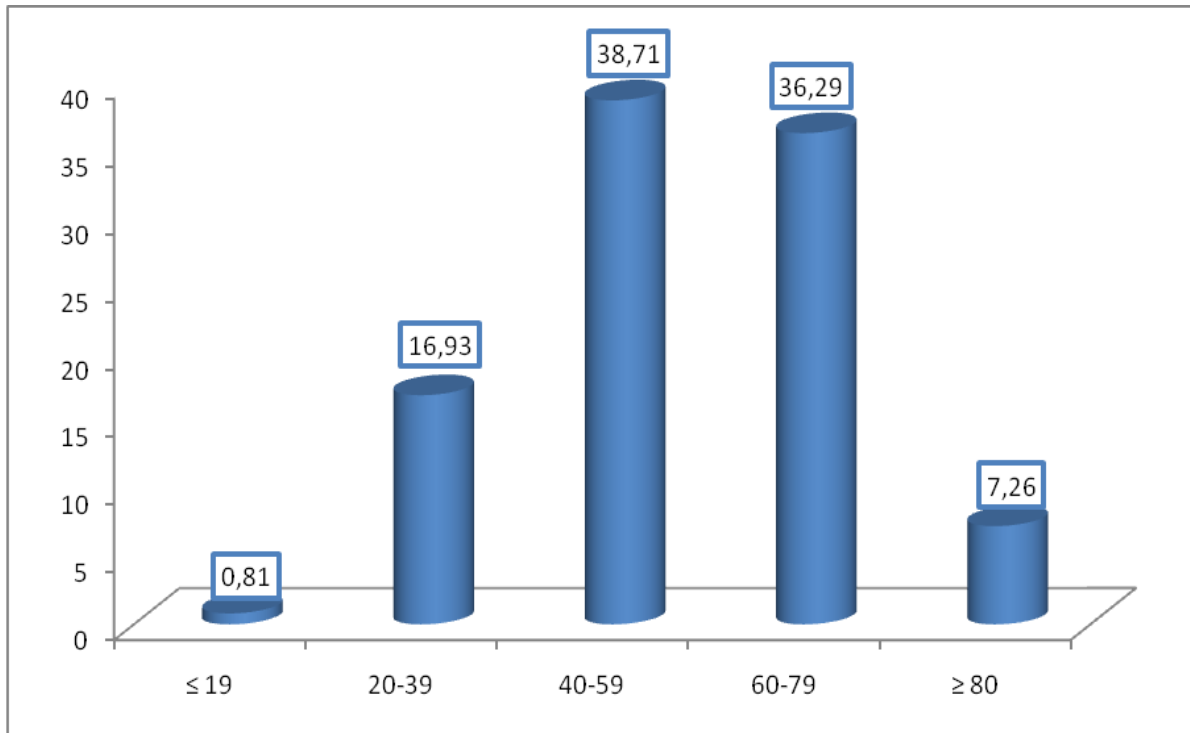


Figure 7: Répartition d'*A baumannii* selon l'âge

2. Répartition d'*A baumannii* selon le sexe :

Globalement 85,43% des PDP positifs appartenait au sexe masculin, avec un sexe ratio H/F= 5,86

Tableau X : Répartition d'*A baumannii* selon le sexe

Sexe	Nombre	%
Masculin	129	85,43
Féminin	22	14,57
Total	151	100

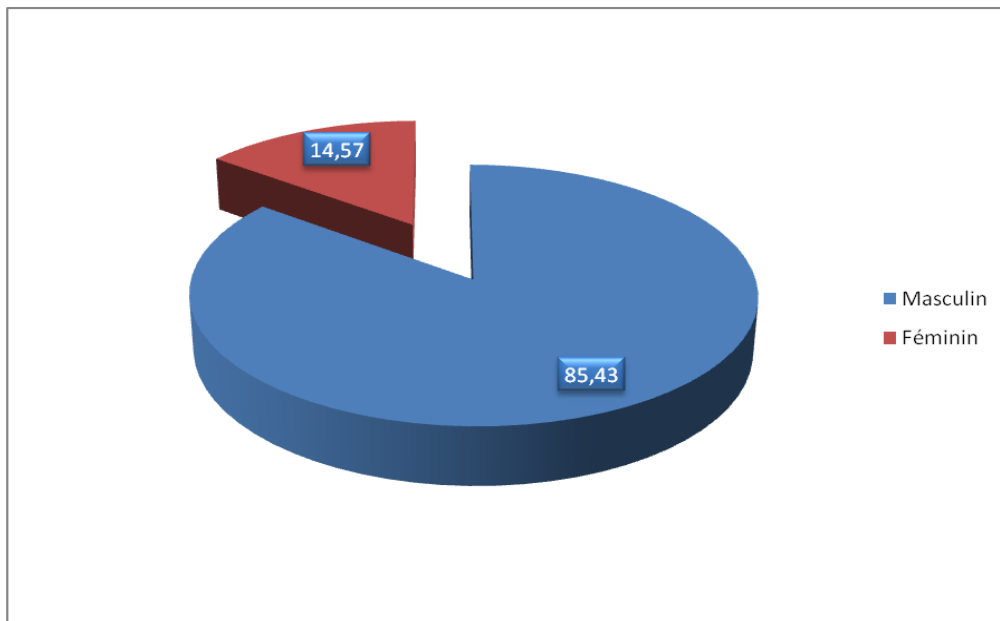


Figure 8 : Répartition d'*A baumannii* selon le sexe

3. Répartition d'*A baumannii* selon le service :

La fréquence de PN à *A baumannii* est plus élevée au service de réanimation chirurgicale 57,62%, dans le service médical le taux est de 42,38%.

Tableau XI : Répartition d'*A baumannii* selon le service

Service	Nombre	%
Réanimation chirurgicale	87	57,62
Réanimation médicale	64	42,38
Total	151	100

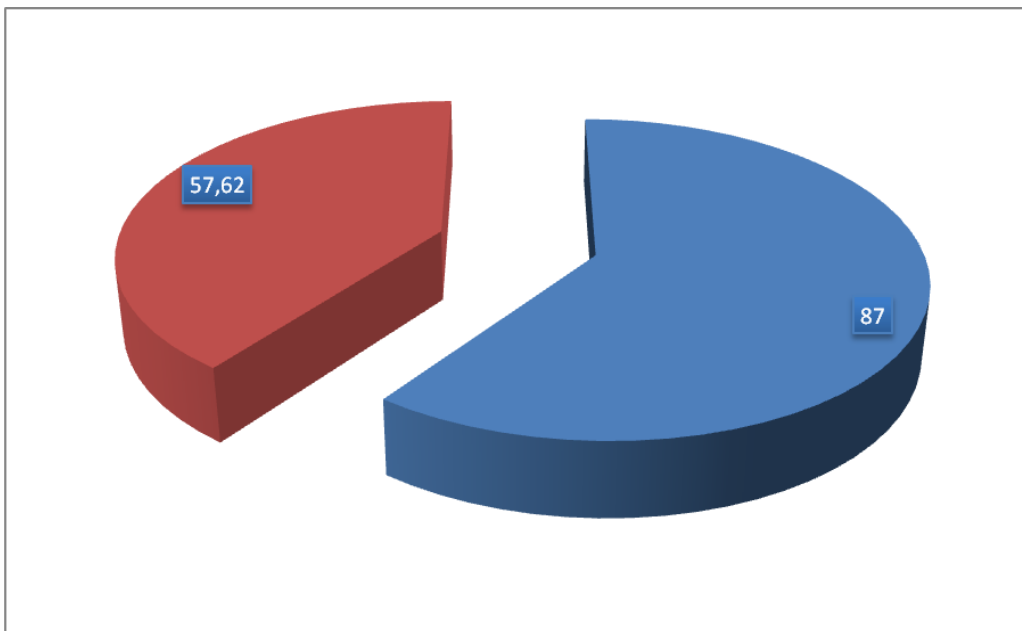


Figure 9: Répartition d'*A baumannii* selon le service

4. Résistance d'*A baumannii* aux antibiotiques :

A baumannii présente une résistance presque totale à la majorité des antibiotiques, mais elle reste sensible à la colistine et la rifampicine.

Tableau XII : Antibiorésistance d'*A baumannii*

	Nombre	%
Ticarcilline	134	86,45
Gentamicine	127	81,93
Ciprofloxacine	123	79,35
Piperacilline/Tazobactam	122	78,7
Amikacine	116	74,84
Céftazidime	112	72,25
Imipénème	110	70,97
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim	83	53,55
Rifampicine	17	10,97
Colistine	5	3,22

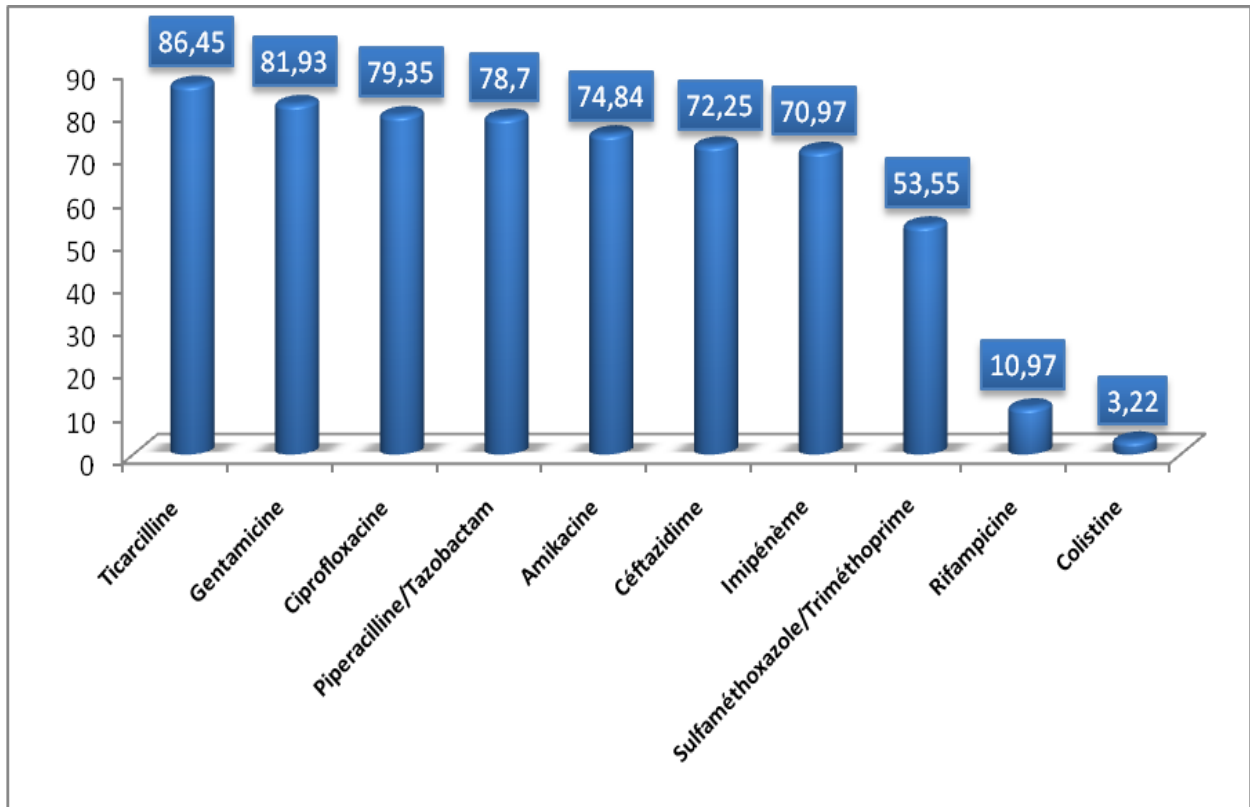


Figure 10: Antibiorésistance d' *A baumannii*

III. DISCUSSION :

1. Répartition d' *A baumannii* parmi les germes isolés des PN :

La distribution des germes responsables de PN est influencée par le type d'analyse microbiologique ayant conduit au diagnostic, mais également par l'existence d'une antibiothérapie systématique préalable, par le type de malade étudié (médical, chirurgical ou traumatique), et par l'existence de comorbidités.

A baumannii est l'un des germes en causes les plus fréquemment isolés de PN, principalement dans la pneumonie associée à la ventilation mécanique.

Acinetobacter spp, *P aeruginosa*, *S aureus* méthicilline-résistant (SARM) et les bacilles à Gram négatif multi-résistants sont plus fréquemment retrouvés dans les PNAVVM tardives, alors que, *H influenzae*, *S pneumoniae*, *S aureus* méthicilline-sensible et les entérobactéries multi-sensibles sont les plus constamment rencontrés au cours des PNAVVM précoces [135].

David J et ses collègues ont montré dans une étude de 4 Ans (2000-2003) une absence d' *A baumannii* chez les patients ayant une PNVAM précoce alors qu'il représente 9,28% des patients avec PNVAM tardive [136].

Une autre étude américaine durant la période 1998-2001, a enregistré un taux de prévalence d' *A baumannii* de 2,9% dans les PNVAM précoce et 6,5% dans les PNVAM tardive [137].

Le rapport d'incidence d' *A baumannii* et son classement parmi les germes responsables de PN varie considérablement selon les études.

Dans notre étude *A baumannii* occupe le 1^{er} rang avec 32,36% des souches, suivi de *P aeruginosa* 25% et de *S aureus* 12,73%.

D'autres études montrent les résultats suivants :

Germes	Casablanca 2004 [138]	France 2006 [135]	Fès 2007 [139]	Tunisie 1995- 1996[140]	Rabat 2010 [141]	Notre étude
<i>A baumannii</i>	14%	7,9%	44%	18%	27%	32,83%
<i>P aeruginosa</i>	25%	24,4%	24%	17%	24%	25%
<i>K pneumoniae</i>	15%	15,6%	22%	–	7%	6,35%
<i>Enterobacter</i>	1%	18,8%		–	4%	2,75%
<i>E coli</i>	3%	24,1%	0,6%	–	1%	1,48%
<i>S aureus</i>	–	–	–	10%	13%	12,07%

La plupart des études citées montrant une prédominance d'*A baumannii* au cours de pneumonies nosocomiales, ceci rejoint une étude réalisée au service de réanimation polyvalente de CHU Hassan II à Fès pendant 4 ans (2004-2007) qui a montré que l'*A baumannii* occupe la 1^{ère} place avec 30% des souches, suivi de *P aeruginosa* 26%, *S aureus* 18,2% puis *K pneumoniae* avec 12,8% [142].

Une étude à l' HSR de rabat durant 4 ans (2001-2004) a révélé également une prédominance d'*A baumannii* 18% ; *P aeruginosa* 17% et *S aureus* 10% [143], ces résultats s'accordent avec une autre étude de 5 ans (2005-2009) faite aux unités de soins intensifs de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, *A baumannii* était le plus isolé 26,5 %, *P aeruginosa* 22,1 %, *S aureus* 13,5% et *K pneumoniae* 9,2% [144].

Medina et al, ont montré dans une étude prospective porté sur 125 patients atteints de PNAVVM qu'*Acinetobacter spp* est le germe le plus souvent isolé 33,6% , suivi de *S aureus* 29,2% , *P aeruginosa* 11,7% et *Klebsiella spp* 6,6% [145].

Stator et ses collègues ont montré également une prédominance d'incidence d'*Acinetobacter* dans trois services (réanimation, oncologie, brulés) suivi des staphylocoques à coagulase négative 18% et *Klebsiella* 9% [146].

La plupart des études cités ont enregistré la même incidence en ce qui concerne *P aeruginosa*, ainsi nos résultats sont très proches de ceux obtenus à Rabat durant l'année 2010 : 24% [141]. Les données de 24 études cliniques des agents étiologiques de PNAVVM ont rapporté une prédominance de *P aeruginosa* de 24,4%, tandis qu'*A baumannii* représente 7,9% [135]. Ces résultats s'accordent avec une étude américaine durant la période 1998-2001 où *P aeruginosa* représente 25,2% et *A baumannii* 5,8% [137].

2. Répartition d'*A baumannii* selon l'âge :

L'âge avancé est cité parmi les facteurs de risque dans l'acquisition d'infection respiratoire nosocomiale en réanimation.

On estime que la fréquence des PN dans la tranche d'âge de plus de 70 ans est 8 fois plus élevée que celle observée chez les patients âgés de 30 à 40 ans, en particulier, en cas de pathologies associées.

La grande vulnérabilité du sujet âgé aux infections broncho-pulmonaires s'explique par des facteurs associés généraux (vieillesse, comorbidités, dénutrition...) et locaux (altération du réflexe de la toux, trouble de la déglutition...)

Une étude rétrospective en Tunisie dans le service de réanimation médicale de 48 PNAVM à *A baumannii* entre 2005 et 2009, l'âge médian des patients était de 64 ans [144].

Dans notre série, on note la même fréquence de PN à *A baumannii* dans les tranches d'âges 40-59 et 60-79 (38,70% et 36,29% respectivement).

L'âge moyen de patients est de 50,5 ans, ce qui est en concordance avec l'étude de Motaouakkil et ses collègues en service de réanimation médicale à l'hôpital Ibn Rochd, où un âge moyen de 48 ans a été noté [147].

Magnotti et al, dans leur étude américaine de 6 ans portée sur 100 isolats d'*A baumannii* a indiqué un âge moyen de 43 ans [148].

3. Répartition d'*A baumannii* selon le sexe :

Des auteurs tels que Graven et coll. trouvent que le sexe masculin est un facteur de survenue des PNAVM [149].

Les auteurs américains ne trouvent pas que le sexe est un facteur de risque et que l'infection n'a pas de relation avec le sexe. [150].

Dans notre série, on note une prédominance des patients de sexe masculin représentant 83,22%, ce qui est en harmonie avec l'étude américaine de Magnotti avec son taux de 75% [148].

Selon le tunisien Trifi dans son étude citée avant, un taux de 68,75% est confirmé [151], tandis que le taux de Motaouakkil est de 61,5% [147].

4. Répartition d' *A baumannii* selon le service :

La prédominance des services de réanimation comme origine de souche est bien justifiable du fait que l'*A baumannii* est un germe opportuniste ne se manifeste que sur des terrains fragiles ; dans les unités de soins intensifs chez les patients présentant des immunodéficiences locaux ou généraux et les immunodéprimés, et qui sont le plus souvent sous cathéters vasculaires centraux ou sondes d'intubation trachéale.

Ainsi l'usage abusif d'antibiotiques à large spectre favorise la sélection de souches multirésistantes telles que l'*A baumannii*.

Lors d'une étude rétrospective réalisée durant la période du 30 juin 2000 au 30 juin 2001 à l'HMIMV à Rabat, 147 souches d' *A baumannii* ont été isolées. Plus des 2/3 des isolats (67%) provenaient du service de réanimation [152].

Une autre étude faite au CHU Ibno Rochd à Casablanca, 754 souches non répétitives d' *A baumannii* ont été répertoriées. Plus de la moitié des souches 50,53 %, ont été isolées dans les services de réanimation, 34.48% dans des services de médecine et 14.98% dans des services de chirurgie [153].

Notre étude a été faite dans deux services de réanimation : chirurgicale et médicale, nous avons trouvé que la survenue de PN à *A baumannii* est plus élevée au service de réanimation chirurgicale 57,61%, alors qu'en service médicale le taux est de 42,39%.

En Turquie, en 2006, une étude de PNAVM à *A baumannii*, dans six unités de soins intensifs a rapporté que cette bactérie est isolée principalement de service de médecine interne 30,3%, service d'anesthésie 27.3%, service de neurologie 16.7%, service de neurochirurgie 12.1%, service de pneumologie 7,6% et service de chirurgie 6,1% [154].

5. Résistance d'*A baumannii* aux antibiotiques étudiés :

Notre étude a démontré une multirésistance d'*A baumannii* aux différents antibiotiques. Ainsi la molécule la moins efficace, in vitro sur les isolats est la ticarcilline avec une résistance de 86,45%. Elle est suivie par gentamicine 81,93% puis ciprofloxacine 79,35%. L'association de piperacilline/tazobactam vient en quatrième position avec 78,70%. La résistance est encore élevée pour l'imipénème, l'amikacine et ceftazidime. La rifampicine et la colistine présentent une grande efficacité vis-à-vis *A baumannii* avec des taux de résistance plus faible 10,97% et 3,22% respectivement.

a.Imipénème :

L'imipénème représentait le « *Gold standard* ». En général, il a été décrit comme la molécule la plus active contre les souches d'*A baumannii*.

Cependant plusieurs études rapportent une augmentation en résistance envers cet antibiotique, allant de 3.1 à 60% selon les auteurs [24, 155].

En 1991 et dans un hôpital en Espagne, 100% des isolats d'*A baumannii* à partir du sang, étaient sensibles à l'imipénème. En 2000, cette sensibilité a dû diminuer de moitié [79].

Des études faites à l'HMIMV montrent une augmentation alarmante de la résistance à l'imipénème, elle a passé de 12.8% en 1998 à 23.8% en 2001 [152]. Mais le plus marquant, est l'augmentation frappante de la résistance allant de 31% en 2002 [156] à 71% dans notre étude. En 2010, le taux s'élève encore de 77,8% [141].

Une même augmentation a été enregistrée entre 2001 et 2004 à l'HSR, où le taux de résistance a passé de 30% à 62% [143].

Dans une étude faite à l'hôpital Cheikh Zaid durant la période 2006-2008, la résistance à l'imipénème était de 38,70% [157], ce même taux a été inscrit à l'hôpital Ibn-Sina en 2000-2002 : 33,45% [158]. Alors qu'un taux plus élevé de 49% a été constaté à l'hôpital Hassan II de Settat [159].

En Tunisie, une étude à l'hôpital Tahar Sfar à Mahdia en 2006-2008 a révélé une résistance de 31% [160].

En Algérie, en 2003 l'imipénème reste la molécule la plus efficace avec un taux de résistance très faible de 3.4% [161].

En Grèce, entre 1996 et 2006, les unités de soins intensifs représentaient le plus grand réservoir des souches d'*A. baumannii* multirésistantes, et la résistance à l'imipénème décrite, variait de salles de médecine en salles de chirurgie et même selon les régions de 0 à 91%, 8 à 71% et 5 à 71%, respectivement [162].

Les données du programme de surveillance antimicrobienne (*SENTRY*) durant la période 2001-2004 montrent une résistance à l'imipénème de 26% à l'Asie/pacifique et l'Europe, 14% à l'Amérique latine et 11% à l'Amérique du nord [163].

De 2002 à 2004, l'activité des carbapénèmes et d'autres molécules comparatives contre 226 souches d'*Acinetobacter spp* isolées dans le programme MYSTIC « Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection », a révélé un taux de sensibilité de 74,7% qui est très loin de celui retrouvé dans notre série [164].

Une étude européenne de Brisse et al montre une sensibilité à l'imipénème qui varie avec la sensibilité à la sitafloxacine ; ainsi, les souches sensibles à cette fluoroquinolone sont sensibles à l'imipénème dans 88% des cas, alors que les souches résistantes sont sensibles à l'imipénème dans 54% des cas [165].

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 d'*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 [160].

b.Ceftazidime:

Des résistances très élevées des souches d' *A baumannii* ont été signalées vis-à-vis cette molécule.

Nous avons effectivement enregistré un taux très élevé de 72,25% ce qui rejoint les taux trouvés en 2010 à l'HMIMV, en 2008 à cheikh Zaid et HSR en 2005 qui sont respectivement 74,1%, 94% et 86% [141, 157, 166].

Une étude de la résistance d'*A baumannii* dans deux unités de soins intensifs néonatales à Gaza (Palestine) a révélé un taux de résistance très proche de la notre : 70% [167].

Ben Romdhane et ses collègues dans une étude rétrospective (2003-2005) ont trouvé un taux de résistance de 100% à la ceftazidime [168].

Des taux moins élevés que notre série ont été trouvés 59,15% à l'hôpital Ibn Sina de Rabat [158], 50,3% au CHU Ibn Rochd à Casablanca [153], et 52% à l'hôpital Hassan II de Settat [159].

En Tunisie à Mahdia [160] un taux de 55,2%, en Algérie [161] un taux de 62,4% ont été rapportés.

Toutefois, une étude de 12 ans (1993-2004) dans les unités de soins intensifs aux Etats-Unis chez *Acinetobacter* montre un taux de sensibilité de 77,2% à la ceftazidime [169].

Le programme MYSTIC en 2002-2004 a noté une résistance de 38,1% pour la ceftazidime [164], alors que le rapport SENTRY (2001-2004) a révélé une résistance correspondante à 48% et 68%, dans la région d'Asie-Pacifique et en Amérique latine [163].

Une étude tunisienne de Bouyad et al note une fluctuation de la résistance des 508 isolats d'*Acinetobacter* durant les 5 années de leur étude avec le minimum de résistance en 1998 (72,6%) et le maximum (97,4%) en 1999 [140], ce qui rejoint l'observation national d'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques ONERBA qui a constaté également une fluctuation de la résistance des souches d'*A baumannii* isolées durant 7 années de surveillance entre 2000 et 2007 [170].

Alors que dans une autre étude tunisienne l'évolution de la résistance des souches d'*A baumannii* isolées durant la période d'étude à la ceftazidime a passé de 67,1% en 1992 à 98% en 2003 [171].

c.Ciprofloxacine :

C'est une Fluoroquinolone de deuxième génération qui compte parmi les fluoroquinolones les plus bactéricides.

Notre étude montre que sur 155 isolats testés, 123 sont résistants à la ciprofloxacine, soit un taux de résistance de 79,35%. Ceci rejoint l'étude qui a été faite dans le même service en 2010 et en 2002 où un taux de 85,2% et 77% ont été trouvés respectivement [141, 156].

D'autres études marocaines rapportent des résistances très élevées à cet antibiotique ce qui correspond avec notre résultat : 96,70% à hôpital cheikh Zaid en 2006-2008 [157], 93% à HSR en 2001-2004 [143], 90% à l'hôpital Hassan II de Settat en 2004-2007 [159], 65,8% au CHU Ibn Roch de Casablanca en 2003-2005 [153], 51,76% à l'hôpital Ibn Sina en 2000-2002 [158].

Une résistance totale à cet antibiotique a été notée en Grèce en 2006 où le taux trouvé était de 98% [162].

L'étude américaine de Manikal et al, sur 233 souches d' *A baumannii* montre que la résistance de ce germe à cette molécule est de 77% [172], ce qui est proche à notre taux 79,35%. Dans une autre étude américaine faite aux unités de soins intensifs entre 1995 et 2000 un taux de 57% a été révélé [173].

Le rapport SENTRY a montré une résistance élevée au ciprofloxacine, elle est de 65% en Amérique latine, 61% en Europe, 46% en Amérique du nord et 45% en Asie/pacifique [163].

Dans une étude espagnole de Ruiz et al faite sur 6 ans à partir de 1532 isolats d'*Acinetobacter* montre que la résistance de ces germes à la ciprofloxacine a augmenté entre 1991 et 1996 passant de 54,4% à 90,4% [174].

Cette augmentation a été notée aussi dans une étude aux Etats-Unis durant la période 1993-2004 où la résistance a passé de 38,5% à 64,8% [169].

En revanche, dans une étude française, la résistance d' *A baumannii* à la ciprofloxacine a diminué d'une manière statistiquement très significative de 72% en 1992 à 47% en 2000 [175].

La perte d'activité des fluoroquinolones a été mise en évidence au cours du Programme MYSTIC, avec des rapports d'une diminution de 9% de l'activité de la ciprofloxacine à *Acinetobacter spp* en Amérique du nord en 1999 à 2000 [176].

d.Gentamicine :

Pour les aminosides, la résistance d' *A baumannii* a connu depuis 1980, une évolution très brutale. Elle affecterait selon les études 70 à 85 % des souches pour les 4 principales molécules d'aminosides : amikacine, gentamicine, tobramycine et nétilmicine [156].

Notre étude montre une résistance totale de l'*A baumannii* vis-à-vis cette molécule 82%, des résultats égaux ont été trouvés à l'HMIMV en 2010 et 2001 qui sont respectivement 85,2% et 77,5% [141, 152].

Des résistances très élevées ont été également trouvés : à l'hôpital Ibn Rochd 72,10% [153], à l'hôpital Hassan II de Settat 73% [159], HSR 89% [143], et à Cheikh Zaid 97,15% [157].

L'étude palestinienne à Gaza note un taux de résistance de 42,50% [167].

Dans une étude algérienne les souches d'*A baumannii* isolées ont montré une évolution de la résistance à cette molécule passant de 51% en 2002 à 71% en 2003 [161].

L'étude faite à Mahdia [160] a montré un taux de résistance de 72% qui est moins élevé par rapport à une autre étude tunisienne de Bouyad et al faite sur 5 années (1995-1999) qui a montré une augmentation de résistance à la gentamicine passant de 86% à 96% [140].

L'étude américaine de Manikal et ses collègues faite sur 233 isolats d' *A baumannii* montre une résistance de l'ordre de 70% [172]. Alors que l'étude européenne de Brisse et al faite sur 145 isolats montre un taux de résistance de 74% [165].

Le rapport MYSTIC en 2002-2004 a révélé que la gentamicine est le 3ème antibiotique efficace après le méropénème et l'imipénème avec un taux de sensibilité de 51,9% [164].

La grande résistance d' *A baumannii* à la gentamicine est liée à la production des enzymes types AAC(3)-I.

e. Amikacine :

Selon notre étude, le taux de résistance à l'amikacine est de l'ordre de 75%, ce même résultat a été trouvé par Chakkouri en 2000 en réanimation pédiatrique du CHU de rabat [177].

Notre taux est relativement supérieur aux taux retrouvés dans l'hôpital Ibn Sina, au CHU Ibn Rochd, et à HSR qui sont respectivement 41,54%, 35,80% et 55% [158, 153, 143]

L'étude faite à l'hôpital Hassan II a montré un résultat plus élevé où un taux de 95% a été trouvé [159].

On note une diminution de la résistance à l'amikacine dans notre service, elle a passé de 75% dans notre série à 37,1% en 2010 [141]. Cette diminution a été aussi notée dans l'étude d'Elouennass [152] où le taux a chuté de 54% en 1998 à 41% en 2001 ; tandis qu'une étude française a rapporté presque une stabilité de la résistance durant les années 2000 [170].

En revanche une évolution de la résistance a été notée à l'hôpital Cheikh Zaid, la résistance a passé de 42,1% en 2006 à 60,9% en 2008 [157].

Massadi et al dans un hôpital Tunisien ont montré un taux passant de 74,5% en 1992 à 97% en 2003 [171]. Une autre étude en Algérie entre 2002 et 2003 a montré un taux passant de 58.5% à 61.5% [161].

L'étude de Ruiz et al a noté également une augmentation de la résistance des isolats d'*Acinetobacter*, de 21% à 73,3% entre 1991 et 1996 [174].

Alors que l'étude faite aux Etats-Unis entre 1995 et 2000 dans les unités de soins intensifs a révélé une faible augmentation de résistance allant de 4,3% à 13,3% [173].

L'étude européenne de Brisse et al a révélé une sensibilité variable ; en effet les souches sensibles à la sitafloxacin sont sensibles à l'amikacine dans 64% des cas ; lorsqu'elles sont résistantes à la sitafloxacin, leur sensibilité à l'amikacine chute à 14% [165]. Manikal et al quant à eux trouvent une sensibilité de 87% des souches parmi les 233 isolats d'*Acinetobacter* [172].

Ruiz et coll. ont décrit une épidémie d' *A baumannii* résistant à l'amikacine par modification d'une enzyme, l'aminoglycoside-3'-phosphotransférase VI (APH (3')-VI) qui est un type de 3'-O-phosphotransférase [174].

Jessop et coll. ont mis en cause l'administration préalable d'aminosides aux patients dans l'acquisition de résistance à l'amikacine chez les *Acinetobacter* [178].

f.Ticarcilline :

Dans notre série presque toutes les souches étaient résistantes à la ticarcilline : 86,50%, alors que dans l'étude qui a été faite à l'HMIMV en 2002 [156], la fréquence de résistance était de 42 à 75%, alors une augmentation de la résistance a été notée.

Dans l'étude qui a été faite en 2010 [141] le taux trouvé est de 77,7%, ce qui montre une légère diminution de la résistance vis-à-vis cette molécule.

L'étude faite à Mahdia montre une résistance moins élevée que notre étude : 51,7% avec un taux maximal au service de réanimation médicale qui est de 68,5% [160].

Bouyad et al durant leur étude ont montré une fluctuation de la résistance des souches d' *A baumannii* avec le minimum de résistance en 1999 : 55,6% et le maximal en 1995 : 94,8% [140].

Ruiz et al trouvent en 1996 un taux de résistance de 89.4% pour la ticarcilline, alors qu'en 1991, le pourcentage des souches résistantes était de 70% [174].

g.piperacilline/tazobactame :

Dans notre étude on note une résistance très élevée des souches d' *A baumannii* à l'association piperacilline+ tazobactame : 79%

L'étude faite en 2001 dans l'HMIMV montre une résistance de 52,7% [152], donc on note une augmentation de la résistance qui ne cesse de croître puisqu'elle atteint 81,5% en 2010 [141].

Plusieurs études rapportent des résistances très élevées vis-à-vis cette association :

Une étude de 30 isolats d' *A baumannii* de 10 centres cliniques dans différents pays montre une résistance totale à cet antibiotique : 100% [179], un même résultat a été noté en Turquie dans six unités de soins intensifs où le taux trouvé a été de 95,5% [154].

Une étude américaine faite sur 1026 isolats d' *A baumannii* entre janvier 2004 et janvier 2006 montre une résistance de 82% [180], alors que dans une autre étude faite en New York en novembre 1997 sur 233 isolats d' *A baumannii* collectés à partir de 15 hôpitaux montre un taux de résistance de 75% [172].

En Grèce une étude a montré que la résistance à la Piperacilline / Tazobactame des isolats d' *A baumannii* provenant de patients hospitalisés dans les services médicaux et chirurgicaux est passée de 0% en 1996 à 83% en 2006, alors que pour les unités de soins intensifs le taux est passé de 84% en 2002 à 98% en 2006 [162].

Des taux moins élevés que notre étude ont été trouvés par l'étude faite à Mahdia : 32,2% [160] et le rapport MYSTIC en 2002-2004 : 60% [164].

h.Sulfaméthoxazole/ Triméthoprimé :

Les souches isolées dans notre étude ont présenté un taux de résistance de 53,55% pour la sulfaméthoxazole/triméthoprimé. Alors que l'étude faite à l'HMIMV en 2001 a montré un taux de 83,1% [152], donc on constate une diminution importante de la résistance.

Cependant notre taux reste faible par rapport à l'étude faite au CHU Ibn Rochd montrant un taux de 75,80% [153] et l'étude faite à HSR durant la période 2004-2005 notant une résistance de 83% [166].

Une étude palestinienne à Gaza dans deux unités de soins intensifs sur des souches d'*A baumannii* a révélé une résistance de 77,5% [167].

L'étude de Manikal et al. [172] a enregistré un taux de résistance de 73%. Cependant, une étude de 30 isolats d'*A baumannii* de 10 centres cliniques dans différents pays de la région du pacifique occidental dans le programme SENTRY a montré une résistance de 93,3% [179].

i. Colistine :

Plusieurs études ont mis en évidence la grande efficacité de la colistine sur les souches d'*A baumannii*, sa sensibilité a été signalée comme 97,9% à 100% [181, 182].

Ce qui est en concordance avec notre résultat montrant une résistance de 3,22%.

Des résultats à titre égal ont été noté à l'HMIMV en 2010 : 3,7% [141], l'hôpital Ibn Sina 3,52% [158], HSR en 2001-2004 : 2% [143] et à Mahdia 4,6 % a été enregistré dans le service de réanimation [160].

L'étude de 30 isolats d' *A baumannii* de 10 cliniques de la région pacifique occidentale a montré une résistance de 3,3% [179].

En Tunisie une étude rétrospective de 2003-2008 a noté une sensibilité de 100% [183].

Par contre, En Taiwan en 2006, une étude de 248 souches d' *A baumannii* a révélé une résistance très élevée à la colistine de 46,30% [75].

L'augmentation de l'usage de cette molécule pour le traitement des infections à souches multirésistantes d' *A baumannii* en monothérapie serait à l'origine de l'apparition de plus en plus de résistances hétérogènes à la colistine qui poseront un véritable problème dans un proche avenir [160].

j. Rifampicine :

La rifampicine est généralement considérée comme un excellent antibiotique adapté pour les bactéries Gram-positives. Cependant, des études in vitro et des modèles expérimentaux des infections ont montré que c'est le seul antibiotique ayant un effet bactéricide contre *A baumannii* multirésistant.

Une grande efficacité de cette molécule a été notée, dans notre étude on a enregistré un taux de résistance de 11%, en revanche l'étude faite en 2010 a trouvé un taux de résistance de 25,9% [141], donc on constate un doublement de taux de résistance en 2 ans.

Cependant, des taux de résistance très élevés ont été notés, une étude en Corée, de 43 isolats cliniques des souches d' *A baumannii* résistantes aux carbapénèmes a montré un taux de résistance de 95% [184], une autre étude américaine sur 233 isolats a révélé une résistance de 97% [172].

Il est bien documenté que lorsqu'elle est utilisée seule la rifampicine montre un développement rapide de la résistance, donc sa combinaison avec d'autres antibiotiques est nécessaire. Même si un effet additif de synergie a été observé pour les combinaisons de rifampicine avec divers agents tels que carbapénème, tigécycline, sulbactam/ampicilline, la combinaison la plus prometteuse est celle de rifampicine avec la colistine [123]

Tableau XIII : L'association Colistine + Rifampicine utilisée contre *A baumannii* multirésistant.

Etude	Année	Méthode	Combinaison thérapeutique	Résultats
Giamarellos-Bourboulis et al. [185]	2001	In vitro	Colistine + Rifampicine	Synergie in vitro
Petrosillo et al. [186]	2005	Série	Colistine + Rifampicine	Stérilisation des prélèvements chez 64% des cas atteints de PNAVM
Moutaouakkil [147]	2006	série	Colistine + Rifampicine	Stérilisation des prélèvements chez tous les cas atteints de PNAVM
Pantopoulou et al. [112]	2007	Etude sur model animal	Colistine + Rifampicine	Efficacité sur des infections expérimentales chez des rats neutropéniques
Baseti [110]	2008	série	Colistine + Rifampicine	Réponses cliniques et microbiologiques favorables chez 22 cas parmi 29 (76%)

A decorative graphic consisting of a grid of colored dots in shades of blue, purple, and pink, arranged in a pattern that tapers to the left. This grid is intersected by a vertical purple line and a horizontal purple line that extends to the right.

Conclusion

L'importance actuelle d'*Acinetobacter baumannii* tient à la capacité de dissémination de cette bactérie et son aptitude à développer des infections nosocomiales sévères dans les unités de soins intensifs. Sa virulence s'exerce avant tout sur des patients fragiles porteurs de matériels invasifs ou présentant un terrain d'immunodépression.

Actuellement, au Maroc comme ailleurs, *Acinetobacter baumannii* est devenu le germe le plus fréquemment isolé des PN selon plusieurs études, sa multirésistance à de nombreux antibiotiques et son retentissement en terme de morbidité, mortalité et augmentation de la durée de séjour en font un véritable problème de santé publique à plusieurs niveaux : pour le patient, pour la collectivité et pour les budgets de santé.

Le traitement actuel des infections à *Acinetobacter baumannii* est sujet de controverses, l'efficacité de l'imipénème est remise en cause vu l'émergence de souches de plus en plus résistantes. La colistine reste la molécule la plus efficace, ainsi l'association colistine + rifampicine a fait preuve d'une excellente activité synergique, décrite dans les essais in vitro et in vivo.

L'usage rigoureusement contrôlé de l'antibiothérapie associé à des mesures locales, constitue un substitut thérapeutique intéressant au traitement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* multirésistant.



Résumés

Résumé

Titre : Pneumopathie nosocomiale à *Acinetobacter baumannii* en réanimation à propos de 155 prélèvements distaux protégés à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Auteur : SAMYA CHAHMOUT

Mots clés : *Acinetobacter baumannii*, pneumopathies nosocomiales, résistance, prévention.

Introduction : *Acinetobacter baumannii* (*A baumannii*) est un coccobacille à Gram négatif, saprophyte, pathogène opportuniste responsable d'infections nosocomiales sévères surtout pulmonaires chez les patients ventilés.

Objectifs : Ce travail a pour objectif de déterminer la fréquence d'*A baumannii* parmi les germes isolés de pneumopathie nosocomiale (PN) et le profil de résistance de cette bactérie aux antibiotiques.

Matériels et méthodes : C'est une étude descriptive rétrospective, menée sur une période de 24 mois allant de janvier 2007 au décembre 2008, ayant porté sur 578 patients qui ont présenté une PN dont 155 due à *A baumannii* au cours de leur hospitalisation en réanimation à l'HMIMV-Rabat.

Résultats : Dans notre étude *A baumannii* occupe le 1^{er} rang des germes responsables de PN : 32,36% des souches, suivi de *Pseudomonas aeruginosa* 25% et de *Staphylococcus aureus* 12,73%.

On note les mêmes fréquences de PN à *A baumannii* dans les tranches d'âges 40-59 et 60-79 (38,70% et 36,29% successivement), avec une prédominance de sexe masculin 83,22%.

La survenue de cette infection est plus élevée au service de réanimation chirurgicale 57,61%, que dans le service de réanimation médicale le taux est de 42,39%.

A baumannii présente une résistance importante à la majorité des antibiotiques : l'imipénème 71%, la ticarcilline 86,45%, la gentamicine 81,93%, la ciprofloxacine 79,35%, piperacilline/tazobactam 78,7%, l'Amikacine 74,84%, la Céfotaxime 72,25% et Sulfaméthoxazole/triméthoprim 53,55%. Elle reste sensible à la colistine et la rifampicine avec 3,22% et 11% respectivement de résistance.

Conclusion : L'émergence de ce germe représente un sérieux problème thérapeutique et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien de l'hôpital et l'application de strictes mesures d'hygiène.

Abstract

Title: Nosocomial pneumonia with *Acinetobacter baumannii* in reanimation about 155 protected distal samples at the military hospital instruction Mohamed V Rabat.

Author: SAMYA CHAHMOUT

Key words: *Acinetobacter baumannii*, nosocomial pneumonia, resistance, prevention.

Introduction: *Acinetobacter baumannii* (*A baumannii*) is a gram-negative bacillus, saprophytic, opportunistic pathogen responsible for severe nosocomial infections especially lung ventilated patients.

Objectives: This study aims to determine the frequency of *A baumannii* isolated from the seeds of nosocomial pneumonia (NP) and the resistance profile of the bacteria to antibiotics.

Materials and methods: This is a retrospective descriptive study, conducted over a period of 24 months from January 2007 to December 2008, which focused on 578 patients who presented with a PN due to *A baumannii* 155 during their hospitalization in intensive care to HMIMV-Rabat.

Results: *A baumannii* in our study occupied the first rank of the germs that cause PN: 32.36% of the strains, followed by *Pseudomonas aeruginosa* 25% and 12.73% of *Staphylococcus aureus*. There the same frequencies of *A baumannii* to PN in the age groups 40-59 and 60-79 (38.70% and 36.29% sequentially), with a predominance of male 83.22%.

The occurrence of this infection is higher in surgical ICU 57.61%, as in the medical intensive care unit the rate is 42.39%.

A baumannii has significant resistance to most antibiotics: imipenem 71%, ticarcillin 86.45% 81.93% gentamicin, ciprofloxacin 79.35%, piperacillin / tazobactam 78.7%, amikacin 74.84%, ceftazidime, and 72.25% Sulfamethoxazole / trimethoprim 53.55%. It remains sensitive to colistin and rifampicin with 3.22% and 11% respectively of resistance.

Conclusion: The emergence of this organism represents a serious epidemiological and therapeutic, hence the need for the establishment of a system for monitoring the microbial environment of the hospital and the application of strict measures hygiene.

ملخص

العنوان: الالتهاب الرئوي الإستشفائي للأسينيتوبكتير بوماني في قسم الانعاش حول 155 عينة بعيدة محمية في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط .

من طرف : سامية شحموط

الكلمات الأساسية: الأسينيتوبكتير بوماني، الالتهاب الرئوي الإستشفائي ، مقاومة ، وقاية

مقدمة : الأسينيتوبكتير بوماني (أ بوماني) عبارة عن عصية مكورة سلبية الغرام مسؤولة عن آفات خطيرة

ناجمة عن عدوى المستشفيات خصوصا عند المرضى تحت التهوية

الأهداف : هذا العمل يهدف إلى تحديد نسبة أ بوماني من بين الجراثيم المعزولة من الالتهابات الرئوية

الاستشفائية (إ ر إ) وتحديد مقاومة هذه البكتيريا للمضادات الحيوية

الوسائل و الطرق: دراسة وصفية استرجاعية على مدة 24 شهرا من يناير 2007 إلى دجنبر 2008

تمحورت حول 578 مريضا إ ر إ من بينهم 155 حالة بسبب أ بوماني عند إقامتهم في قسم الانعاش في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط .

النتائج : في هذه الدراسة أ بوماني على قائمة الجراثيم المسببة في إ ر إ 32.36 % متبوعا ببسودومونس

أيبروجنوزا 25% وستافيلوكوك أوريسيس 12.73%

نلاحظ نفس التردد أبوماني المسبب إ ر إ في الأعمار ما بين 40 -59 و 60-79 (38.70% و 36.29%

على التوالي) مع سيطرة الجنس الذكري ب 83.22%

الاصابة بهذا المرض مرتفعة في مصلحة الانعاش الجراحي ب 57.16% أما في مصلحة الانعاش الطبي

المعدل هو 42.39%

أ بوماني لديه مقاومة كبيرة لمعظم المضادات الحيوية الايميبينيم 71% تيكارسلين، 86.45% جنتاميسين

81.93% ، سيبروفلوكساسين 79.35% ، بييراسيلين / تازوبكتام 78.7% ، سيلفا ميتوكسازول / تريمتوبريم

53.55% ، تصل حساسة للكوليستين والريفامبيسين 3.22% و 11% مقاومة على التوالي

خاتمة : ظهور هذه الجرثومة يمثل خطورة وبائية وعلاجية وبالتالي الحاجة إلى انشاء نظام لرصد البيئة

المكروبية في المستشفى وتطبيق تدابير صحية صارمة .



Bibliographie

- [1] **Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H.** Bactériologie clinique 2^{ème} édition.
- [2] **Guillou J ML.** Les Acinetobacter. Path biol 1998; 46, n°4, 245-252.
- [3] **Euzebu JP.** Acinetobacter Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire créée le 31 décembre 2003, Dernière mise à jour le 03 juin 2010, <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/aa/acinetobacter.html>
- [4] **Guillou J et al.** Acinetobacter et infections nosocomiales. Presse Med 2002 ; 31 : 651-6.
- [5] **Fechkeur Y, Thibault M.** Acinetobacter : aspect bactériologique, habitat, pouvoir pathogène et sensibilité aux antibiotiques. Feuilles de Biologie. 1998. vol. XXXIX. N° 222 : 39-45.
- [6] **Denis F, Poly MC.** Bactériologie médicale: technique usuelle.
- [7] **Coelho JS, Woodford N, Afzal-Shah M, Livermore D.** Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in Acinetobacter spp. collected over 10 years in three continents. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50 (2): 756-8.
- [8] **Fournier PE, Vallenet D, Barbe V et al.** Comparative genomics of multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. PLoS Genetics 2006; 2: E7.
- [9] **Smith MG, Gianoulis TA, Pukatzki S, Mekalanos JJ, Ornston LN, Gerstein M, Snyder M.** New insights into Acinetobacter baumannii pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. Genes Dev 2007; 21 (5): 601-14.

- [10] **Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL.** Isolation of *Acinetobacter* spp. including *Acinetobacter baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 1999; 42 (3): 201-4.
- [11] **Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, Cheng AF.** Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (1): 228-34.
- [12] **LA Scola B, Raoult D.** *Acinetobacter baumannii* in human body louse. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (9): 1671-3.
- [13] **Siegrist HH.** *Acinetobacter* spp. Infections nosocomiales, épidémiologie et résistances aux antibiotiques. *Swiss NOSO* 2000; 7: 1.
- [14] **Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernardis AT, Nemec A, Towner KJ.** Towner Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and Other *Acinetobacter* spp. In faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (4): 329-32.
- [15] **Zeana C, Larson E, Sahni J, et al.** The epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infection control and hospital epidemiology* 2003; 24 (4): 275-9.
- [16] **Joly-Guillou.** *Acinetobacter* Biologie clinique [90-05-0005] 2004.

- [17] **Boukadida J.** aspects écologiques et prophylaxie de l'infection nosocomiale à *Acinetobacter baumannii*. *La Tunisie Médicale* 2008 ; 78 (8-9): 480-3.
- [18] **Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E.** Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *American Journal of Infection Control* 2010; 38 (5): 25-33
- [19] **Fournier PE, Richet H.** the epidemiology and control of *acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (5): 692-9.
- [20] **Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al.** An outbreak of multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* e *calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (12): 1577-84.
- [21] **Garrouste-Orgeas M, Marie O, Rouveau M et al.** Secondary carriage with multiresistant *Acinetobacter baumanii* and *klebsiela* in adult ICU population: relationship with nosocomial infections and mortality. *J Hosp Infect* 1996; 34 (4): 279-89.
- [22] **Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, Kim YA, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM.** Mortality risk factors of *Acinetobacter baumanii* bacteraemia. *Intern Med J* 2005; 35 (10): 599-603.

- [23] **Naas T, Bogaerts P, Bauraing C, Degheldre Y, Glupczynski Y, Nordmann P.** Emergence of PER and VEB extended- spectrum β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58 (1) : 178-82.
- [24] **Garca-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimnez-Jimnez FJ, Prez-Paredes C, Barrero-Almodvar AE, Gili-Miner M.** Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical infectious diseases* 2001, 33 (7): 939-46.
- [25] **Donegan N, Blair R, Croxton M, Jones M, Pic-Aluas L.** Active microbiologic surveillance for *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit during an outbreak period ; sensitivity and negative predictive value. *American Journal of Infection Control* 2005; 33 (5): 183.
- [26] **Guillou J.** Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (11): 868-73.
- [27] **Cefai C, Richards, Gould FK, Peake MP.** An outbreak of *Acinetobacter* respiratory tract infection resulting from incomplete disinfection of ventilatory equipment. *J Hosp Infect* 1990; 15 (2): 177-82.
- [28] **Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ et al.** Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin infect dis* 2003; 36 (9): 1111-8.

- [29] **Hmamouchi B, Chakkouri K, Nejmi SE, Chlilek A.** Épidémiologie de l'infection nosocomiale en réanimation pédiatrique. *Lettres à la rédaction / Ann Fr Anesth Réa* 2005 ; 24 (6): 697–700.
- [30] **Enquête de Prévalence Nationale 2001—Résultats.**
[http:// www.invs.sante.fr/publications/2003/raisin_enp_2001/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/raisin_enp_2001/index.html).
- [31] **Katragkou A, Kotsiou M, Antachopoulos C.** Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Intensive Care Med* 2006; 32 (9):1384–91.
- [32] **Glupczynski Y, Bogaerts P, Bauraing C.** *Acinetobacter baumannii*: une bactérie qui fait de la résistance. *NOSO-Info* 2006; 10 (2): 11-4.
- [33] **Cisneros JM, Reyes MJ et al.** Bacterimia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiologie, clinical finding, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (6): 1026-32.
- [34] **Chatellier D, Burucoa C, Pinsard M, Frat JP, Robert R.** Prévalence un jour donné du portage d'*Acinetobacter baumannii* chez les patients de 53 réanimations françaises. *Med Mal Infect* 2007; 37 (2): 112-7.
- [35] **Turner PJ, Greenhalg JM, MYSTIC groupe.** The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbial Infect* 2003; 9 (6): 563-7.
- [36] **Guillou J, Bergogne Berezin E.** Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. *Antibiotiques* 2006 ; 8 : 94-9.

- [37] **Blanchardière A, Dargère S, Verdon R.** Infections à *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Kingella* et *Eikenella*. *Maladies infectieuses* 2009 ; 8-017-F-20.
- [38] **Deffouilly C, Gérard A, Berche P, Jambou P, Choutet P et al.** Evaluation d'une stratégie thérapeutique utilisant l'association amoxicilline-acide clavulanique par voie veineuse avec relais oral dans les pneumopathies précoces du patient sous ventilation artificielle. *Méd Mal Infect* 2001; 31 (1): 7-13.
- [39] **Poduch E, Lakshmi P.** *Acinetobacter* Infections. *The Comprehensive Pharmacology Reference* 2007: 1-9.
- [40] **Bergogne-Bérézin E.** The increasing role of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3 (5): 440-4.
- [41] **Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T.** Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26 (12): 857-68.
- [42] **Leung W, Chu C, Tsang K, et al.** Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006; 129 (1): 102-9.
- [43] **Chen HP, Chen TL, Lai CH et al.** Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38 (2): 127-36.

- [44] **Lai SW, Ng KC, Liu CS et al.** *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: clinical features and antimicrobial susceptibilities of isolates. Kaohsiung. J Med Sciences 1999; 15 (7): 406-13.
- [45] **Gaynes R, Edwards JR.** Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41 (6):848-54.
- [46] **Krol V, Hamid HS, Cunha BA.** Neurosurgically related nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis: report of two cases and literature review. J Hosp Infect 2009; 71(2): 176-80.
- [47] **Kim M, Peleg AY, Lodise TP et al.** Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. Lancet Infectious Diseases 2009; 9 (4): 245-55.
- [48] **Zohoun A, Dao I, Karfo.R, Essayagh T, Sekhsokh Y, Bousta M, El Hamzaoui S.** Méningite nosocomiale postopératoire à *Acinetobacter baumannii* multirésistant en neurochirurgie : à propos d'un cas. Pathol biol 2011; 29-31.
- [49] **Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, et al.** Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. Clinical Infectious Diseases 2007; 45(4): 409-15.
- [50] **Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al.** An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex infection in the US Military health care system associated with military operations in Iraq. Clinical Infectious Diseases 2007; 44 (12): 1577-84.

- [51] **Trottier V, Segura PG, Namias N, King D, Pizano LR, Schulman CI.** Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. *J Burn Care Res* 2007; 28 (2): 248-54.
- [52] **Menon T, Shanmugasundaram S, Nandhakumar B, Nalina K, Balasubramaniam.** Infective endocarditis due to *Acinetobacter baumannii* complex a case report. *Indian J Pahol Microbiol* 2006; 49 (4): 576-8.
- [53] **Grotiuz G, Sirok A, Gadea P, Varela G, Schelotto F.** Shiga toxin 2-producing *Acinetobacter haemolyticus* associated with a case of bloody diarrhea. *J clin Microbiol* 2006; 44 (10): 3838-41.
- [54] **Fangio P, Rouquette-Vincenti I, Rousseau JM et al.** Diagnostic non invasif des pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique : Comparaison entre le prélèvement distal protégé et l'aspiration endotrachéale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2002** ; 21 :184-92
- [55] **Knapp S, Wieland CW, Florquin S, et al.** Differential Roles of CD14 and Toll-like Receptors 4 and 2 in Murine *Acinetobacter* Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173 (1): 122-9.
- [56] **Simoès L, Simoès M, Vieira M.** Biofilm interactions between distinct bacterial genera isolated from drinking water. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73 (19): 6192-200.

- [57] **Schmid H, Hensel M.** Pathogenicity Islands in Bacterial Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews* 2004; 17 (1): 14-56
- [58] **Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284 (5418): 1318-22.
- [59] **Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S.** Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathog* 2008; 4(11):e1000213.
- [60] **Ghannoum M, O'Toole GA.** *Microbial Biofilms*. Washington, DC: ASM Press 2004.
- [61] **Stanley NR, Lazazzar BA.** Environmental signals and regulatory pathways that influence biofilm formation. *Mol Microbiol* 2004; 52 (4): 917-24.
- [62] **Tomaras A, Dorsey C, Edelmann R, Actis L.** Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology* 2003; 149 (12): 3473-84.
- [63] **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.** An increasing threat in hospitals multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5 (12): 939-51.

- [64] **Lee HW, Koh YM, Kim J, Lee JC, Lee YC, et al.** Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (1): 49-54.
- [65] **Loehfelm T, Luke N, Campagnari A.** Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. *J Bacteriol* 2008; 190 (3): 1036-44.
- [66] **Ratledge C, Dover LG.** Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2000; 54: 881-941.
- [67] **Crosa JH, Walsh CT.** Genetics and assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66 (2):223-49.
- [68] **Dorsey CW, Tomaras AP, Connerly PL, Tolmasky ME, Crosa JH, Actis LA.** The siderophore-mediated iron acquisition systems of *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 and *Vibrio anguillarum* 775 are structurally and functionally related. *Microbiology* 2004 ; 150 (11): 3657-67.
- [69] **Vallenet D, Nordmann P, Barbe V, Poirel L, Mangenot S, Bataille E, Dossat, et al.** Comparative analysis of *Acinetobacter*: three genomes for three life styles. *PLoS ONE* 2008; 3: e1805

- [70] **Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y, Funahashi T, Nakao H, Narimatsu S, Yamamoto S.** Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology* 2004; 150 (8): 2587-97.
- [71] **Choi CH, Hyun SH, Lee JY, Lee JS, Lee YS, et al.** *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. *Cell Microbiol* 2008; 10 (2): 309-19.
- [72] **Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II.** Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care* 2006; 10 (2): R48-R55.
- [73] **Van Looveren M, Goossens H, the ARPAC Steering Group.** Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (8): 684-704.
- [74] **Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE.** Completely Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23 (8):477-9.
- [75] **Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY.** Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *Journal of Hospital Infection* 2009; 73 (2): 143-50.

- [76] **Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, Gordon SM.** Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest* 1999; 115 (5):1378-82.
- [77] **Hoffman SB.** Mechanisms of antibiotic resistances comp cont. *Educ Pract Vet* 2001.
- [78] **Walsh FM, Amyes SG.** Microbiology and drug resistance mechanisms of fully resistant pathogens. *Current opinion in microbiology* 2004; 7 (5): 439-44.
- [79] **Cisneros JM, Rodriguez-Bano J.** Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (11): 687-93.
- [80] **Bonomo RA, Szabo D.** Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: S49–56.
- [81] **Fluit A, Visser M, Schmitz F.** Molecular detection of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (4): 836-71.
- [82] **Perez F, Hujer A, Hujer K, Decker B, Rather P, Bonomo R.** Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (10): 3471-84.

- [83] **Endimiani A, Luzzaro F, Migliavacca R, Mantengoli E, Hujer A, Hujer K, Pagani L, Bonomo R, Rossolini G, Toniolo A.** Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum B-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (6): 2211-4.
- [84] **Walsh TR.** The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl. 6): 2-9.
- [85] **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (9): 826-36.
- [86] **Poirel L, Nordmann P.** Resistance aux B-lactamines chez *acinetobacter baumannii* : évolution et émergence de nouveaux mécanismes. *Antibiotiques* 2006; 8: 100-7.
- [87] **Zhou H, Pi BR, Yang Q, Yu YS, Chen YG, Li LJ, Zheng SS:** Dissemination of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains carrying the ISAbal blaOXA-23 genes in a Chinese hospital. *J Med Microbiol* 2007; 56 (Pt 8): 1076-80.
- [88] **Seward R, Lambert T, Towner K.** Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 1998; 47 (5): 455-62.

- [89] **McGowan JE.** Resistance in non fermenting Gram-negative bacteria multidrug resistance to the maximum. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: S29- S36.
- [90] **Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J.** Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (6): 1210-5.
- [91] **Gordon C, Wareham W.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents* 2010; 35 (3): 219-26.
- [92] **Bergogne-Bérézin E, Friedman H, Bendinelli M.** *Acinetobacter: Biology and Pathogenesis*. 1ère édition 2008.
- [93] **Wieczorek P, Sacha P, Hauschild T, et al.** Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* – the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46 (3): 257-67.
- [94] **Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P et al.** Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (9): 3298–304.
- [95] **Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P.** AdeIJK a Resistance-Nodulation-Cell Division Pump Effluxing Multiple Antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52 (2): 557-62.

- [96] **Marti S, Fernandez-Cuenca F, Pascual A et al.** Prevalence of the tetA tetB genes as mechanisms of resistance to tetracycline minocycline in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (2): 77-80.
- [97] **Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T.** Worldwide Disseminated armA Aminoglycoside Resistance Methylase Gene Is Borne by Composite Transposon Tn1548. *antimicrob* 2005; 49 (7): 2949-53.
- [98] **Ribera A, Ruiz J, Vila J.** Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (7): 2310-2.
- [99] **Perez F, Hujer A, Hujer K, Decker B, Rather P, Bonomo R.** Global challenge of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (10): 3471-84.
- [100] **Wisplinghoff H, Decker M, Haefs C, Krut O, Plum G, Seifert H.** Mutations in *gyrA* and *parC* associated with resistance to fluoroquinolones in epidemiologically defined clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (1):177-80.
- [101] **Allaouchiche B.** Antibiothérapie des infections nosocomiales sévères: contre la monothérapie en traitement probabiliste. *Ann Fr Anesthe Réa* 2004 ; 23 (6) : 643-6.
- [102] **Bochud PY, Glausser MP, Calandra T.** International Sepsis Forum. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl1): S33-48.

- [103] **Falagas ME, Kasiakou SK.** Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (9): 1333–41.
- [104] **Levin AS, Barone AA, Penco J et al.** Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5): 1008–11.
- [105] **Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A.** Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (12): 1227-30.
- [106] **Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME.** Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2): 115-21.
- [107] **Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jódar R.** Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant Gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (1): 39-47.
- [108] **Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME.** Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53–59.

- [109] **Falagas ME, Kasiakou SK.** Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10 (1): R27.
- [110] **Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al.** Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (2): 417-20.
- [111] **Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM.** Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (11): 1939–45.
- [112] **Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogannis M, Tsaganos T, Dontas I, Koutoukas P, Baziaka F, Giamarellou H, Perrea D.** Colistin offers prolonged survival in experimental infection by multidrug resistant *acinetobacter baumannii*: the significance of co-administration of rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (1): 51-5.
- [113] **Maragakis LL, Perl TM.** *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46 (8): 1254-63.
- [114] **Levin AS, Levy CE, Edison A, et al.** Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 21 (1): 58-62.

- [115] **Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al.** Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *Journal of Hospital Infection*. 2003; 54 (1): 32-8.
- [116] **Wolff M, Joly-Guillou M, Farinotti R, Carbon C.** In vivo efficacies of combinations of β -lactams, β -lactamase inhibitors, and rifampicin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(6), 1406-11.
- [117] **Karageorgopoulos DE, Falagas ME.** Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* Infections. *The lancet infectious diseases* 2008; 8 (12): 751-62.
- [118] **Gordon NC, Wareham DW.** A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63 (4): 775-80.
- [119] **Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P.** In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009; 8 (18): 1-10.
- [120] **Montero A, Ariza J, Corbella X, et al.** Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (6): 1085–91.

- [121] **Bajaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Activity of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin, alone and combined with amikacin, against *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (5): 1073-6.
- [122] **Rodriguez-Hernández MJ, Saugar J, Docobo-Pérez F, de la Torre BG, et al.** Studies of the antimicrobial activity of cecropin A-melittin hybrid peptides in colistin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob J Chemother* 2006; 58 (1): 95-100.
- [123] **Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E.** Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 37 (2): 102-9.
- [124] **Gaynes R.** The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospital. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11 (4): 757-65.
- [125] **Girou E.** Comment diminuer en pratique les infections nosocomiales en réanimation ? *Réanimation* 2008; 17(Issue 3): 275-9.
- [126] **Bayuga S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, el-Sadr W, Larson E.** Prevalence and antimicrobial patterns of hospital personnel and patients; the iceberg phenomenon again. *Heart Lung* 2002; 31 (5): 382-90.
- [127] **C-CLIN PARIS-NORD.** Hygiène des mains, Guide de bonnes pratiques. 3^{ème} édition Décembre 2001.<http://nosobase.univLyon1.fr/recommandations/Mains>.

- [128] **Cardoso CL, Pereira HH, Zequim JC, Guilhermetti M.** Effectiveness of hand-cleansing agents for removing *Acinetobacter baumannii* strain from contaminated hands. *Infect Control* 1999; 27 (4): 327-31.
- [129] **Girou E.** Hygiène Des Mains Et Solutions Hydro-Alcooliques. *Rev Francophone Laboratoires* 2005; Issue 376 : 45-8.
- [130] **Rochon-Edouard S, Pons JL, Veber B, Larkin M, Vassal S, Lemeland JF.** Comparative in vitro and in vivo study of nine alcohol-based handrubs *Am J Infect Control* 2004; 32 (4): 200-4.
- [131] **Carlet AJ, et al.** Les infections nosocomiales et leur prévention. *Ellipses* 1998 ; 119-51, 201-38, 360-72.
- [132] **Le Heurt M, GomilabH, Rafaoui MJ.** Nouveaux cahiers de l'infirmière. Hygiène N°5. Masson.
- [133] **Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K.** *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International J Antimicrobial Agents* 2008; 32 (2): 106–19.
- [134] **McConnell MJ, Pachón J.** Active and passive immunization against *Acinetobacter baumannii* using an inactivated whole cell vaccine. *Vaccine* 2010, 29 (1): 1–5.
- [135] **Girault C, Tamion F, Beduneau G.** Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 4S27-4S43.

- [136] **Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al.** Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (7): **825-31**.
- [137] **Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ.** Ventilator Associated Pneumonia in a Multi-Hospital System: Differences in Microbiology by Location. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2003; 24 (11): 853-8.
- [138] **Aineb I.** Etude épidémiologique des pneumopathies nosocomiales en réanimation 2004-2005. Thèse de doctorat en médecine à Casablanca 2006 ; N°241.
- [139] **Bennani B, Selmani B, Mahmoud M, Nejari C, Kanjaa N.** Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: prospective study in intensive care unit of Fez university hospital. *Saudi Journal of Anesthesia* 2008; 2 (2): 46-51.
- [140] **Bouyad J, Chaouch A, Boujafar M, Saidi K, Cheikh MA, Said R.** *Acinetobacter baumannii* en milieu de réanimation: un bilan de 5 ans. *Journal maghrébien d'anesthésie-réanimation de la médecine d'urgence* 2002 ; IX N° 35 : 3-5
- [141] **Mehdaoui S.** Pneumopathie nosocomiale : facteurs de risque et antibiorésistance des bactéries isolées. Thèse de doctorat en pharmacie. Rabat 2010 ; N°89.

- [142] Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc). *La revue de santé de la méditerranée orientale* 2007 ; 13 (1).
- [143] **Khairane I.** Pneumopathie nosocomiale d'origine bactérienne en réanimation à propos de 265 PDP à HSR (2001-2004). Thèse de doctorat en pharmacie. Rabat 2005 ; N°10.
- [144] **Sghaier W, Saïdani M, Boutiba I, Ghozzi R, Kammoun A, Slim A.** profil bactériologique des prélèvements respiratoires dans les unités de soins intensifs de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. *Revue Tunisienne d'Infectiologie* 2010 ; 4 (1) : 31-2.
- [145] **Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Bazet C, Gerez J, et al.** Prospective study of risk factors for ventilator-associated **pneumonia** caused by **Acinetobacter** species. *J Crit Care* 2007; 22 (1): 18-26.
- [146] **Stator C, Germanetto P et al.** Mise en place expérimentale d'une surveillance épidémiologique standardisée des infections nosocomiales dans un hôpital de moyenne importance. *Méd Mal Infect* 1993 ; 23 (3) :250-7.
- [147] **Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Benslama A.** Pneumonies nosocomiales à *acinetobacter baumannii* multirésistant traitées par colistine et rifampicine. *Ann Fr Anesth Réa* 2006; 25 (5): 543-4.
- [148] **Magnotti LJ, Croce MA, Zarzaur BL, Swanson JM, Wood GC, Weinberg JA, Fabian TC.** Causative pathogen dictates optimal duration of antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2011; 212 (4): 476-84

- [149] **Craven D, Steger KA et Barber TW.** Preventing nosocomial pneumonia state of the art and perspectives for the 1990 s. *Am J Med* 1991; 91 (3b): 448-38
- [150] **Chastre J.** Pneumonie nosocomiale de diagnostic au traitement. *Rev de Pneu Clin* 2004 ; 60 (6): 5s19-5s28.
- [151] **Trifi A, Nasri R, Abdellatif S, Mahjoub K, Khedher S, Bouguerba A, Ben lakhal S.** Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Acinetobacter baumannii*: Etude rétrospective sur 48 patients de réanimation. *Revue Tunisienne d'Infectiologie* 2010; 4 (1): 31-2.
- [152] **Elouannass M, Bajou T, Lemouer AH, Foissaud V, Hervé V, Baaj AJ.** *Acinetobacter baumannii* : étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc. *Méd Mal Infet* 2003 ; 33 (7) : 361-4.
- [153] **Lahsoune M, Boutayeb H, Zerouali K.** Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*A.baumannii* dans un CHU marocain. *Méd Mal Infect* 2007 ; 37 (12): 828-31.
- [154] **Dizbay M, Altuncekcic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D.** Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *International journal of antimicrobial agents* 2008; 32 (1): 29-32.
- [155] **Bóu G, Cervero G, Dominquez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J.** Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A.baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (9): 3299-305.

- [156] **Sekhsokh Y, Arsalane L, Chadli M, Elouenass M, El hamzaoui.** *Acinetobacter baumannii* : Epidémiologie et résistance aux antibiotiques en milieu hospitalier. *Le pharmacien d'Afrique* 2007 ; 199 : 3-7.
- [157] **Chokri K.** la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dans l'hôpital cheikh Zaid à rabat entre 2006-2008. Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2009 ; N°49.
- [158] **Alaoui A.** *Acinetobacter baumannii* : épidémiologie et résistance aux antibiotiques de 284 souches isolées au laboratoire de microbiologie Ibn Sina entre 2000-2002. Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2003 ; N°89.
- [159] **Saadaoui M.** la fréquence des bactéries multirésistante à l'hôpital Hassan II de Settat. Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2008 ; N°49.
- [160] **Ben Haj Khalifa A, Khedher M.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia. *Med Mal Infect* 2009 ; 40 (2): 126-8.
- [161] **Rahal K, et al.** Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, 5 ème Rapport d'évaluation 2003.
- [162] **Falagas ME, Mourzoukou EG, Polemis M, Vatopoulos AC,** Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalized patients in Greece and treatment implications. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (8): 816-9.

- [163] **Gales AC, Jones RN, Sader HS.** Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (4): 315-21.
- [164] **Unal S, Garcia-Rodriguez JA.** Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Isolated in the MYSTIC program, 2002-2004. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 53 (4): 265-71.
- [165] **Brisse S, Milatovic D, Fluit AC, Kusters K, Toelstra A, Verhoef J, et Schmitz FJ:** Molecular surveillance of European quinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. using automated ribotyping. *J Clin Microbiol* 2000; 38(10): 3636–45.
- [166] **Souly K.** prévalence des souches d'*Acinetobacter baumannii* et de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème par production des métallob-lactamases isolées à l'hôpital des spécialités de Rabat. Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2006 ; N°84.
- [167] **Al Jarousha AM, El Jadba AH, Al Afifi AS, El Qouqa IA.** Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009; 13 (5): 623-8.

- [168] **Ben Romdhane K, Ghadhoun H, Mokline A, Belkhouja K, Chtourou S, Ben Khelil J, Besbes M.** Place de la Colimycine intraveineuse dans le traitement des infections nosocomiales à BGN multirésistants. Sessions posters / Réanimation 2006; 15 : S58–S255.
- [169] **Lockhart SR, Abramson MA, Beekman SE, Gallagher G, Riedel SR, Diekma DJ, Quinn JP, Doern GV.** Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli as causes of infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. J Clin Microbiol 2007; 45 (10): 3352-9.
- [170] **Bertrand X.** Evolution de la résistance chez les bacilles à Gram négatif non fermentant. Réseau ONERBA France, 2008.
- [171] **Massadi AA.** Etude comparative, de la sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant deux périodes : 1992-1995 et 2000-2003. Brûlures 2005 ; 6 (1): 30-4.
- [172] **Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J.** Endemic Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Species in Brooklyn, New York: Citywide Prevalence, Interinstitutional Spread, and Relation to Antibiotic Usage. Clinical Inf Dis 2000; 31 (1): 101-6.
- [173] **Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, Harm S, Woods GL.** Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*; results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study, 1995-2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45 (4): 245-50.

- [174] **Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J.** Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6 year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(4):292-5.
- [175] **Trystram D et al.** Evolution de la sensibilité aux quinolones et aux fluoroquinolones des bacilles à Gram négative aérobies isolés dans un hospital universitaire (1992-2000). *Pathol Biol* 2002; 50 (1): 30-7
- [176] **Pfaller MA, Jones RN, Biedenbach PJ, MYSTIC Program Group.** Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: Report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA). *Diag Microbiol Infect Dis* 2001 ; 41(4):177-82.
- [177] **Chakkouri K.** Epidémiologie de l'infection nosocomiale en réanimation pédiatrique du CHU de rabat. Thèse de doctorat en médecine à rabat 2000 ; N°47.
- [178] **Jessop AB, John JF, Paul SM.** Risk factors associated with the acquisition of amikacin-resistant gram-negative bacilli in Central New Jersey Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19 (3): 186-8.
- [179] **Yau W, Owen RJ, Poudyal A, Bell JM, Turnidge JD, Yu HH.** Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Infect* 2009; 58 (2): 138-44.

- [180] **Hoban DJ, Bouchillon SK, Dowzicky MJ.** Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase producers and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* throughout the United States and comparative in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial. *International Health Management Associates* 2007; 57 (4): 423-8.
- [181] **Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR.** Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52 (3): 203-8.
- [182] **Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO.** In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 (3): 224-8.
- [183] **Koubâa M, Lahiani D, Marrakchi Ch, Hammami B, Maâloul I, Hammami A, Ben Jemâa M.** Place de la Colistine dans le traitement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii*. *Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 39 (1): 32.
- [184] **Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, Cheong HJ.** In vitro activities of carbaenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (2): 317-22.

- [185] **Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H.** Interactions of colistin and rifampicin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40 (3): 117-20.
- [186] **Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF et al.** Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (8): 682-3.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الإلتهاب الرئوي الإستشفائي للأسينيتو بكتير بوماني
في قسم الإنعاش
حول 155 عينة بعيدة محمية
بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : سامية شحموط

المردادة في: 15 دجنبر 1986 بالقصر الكبير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أسينيتوبكتيربوماني - الإلتهاب الرئوي الإستشفائي - مقاومة - وقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: ميمون زهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد: ياسين سخسوخ
أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
السيد: سعد مراني
أستاذ مبرز في علم الفيروسات
السيد: عبد المنعم أيت علي
أستاذ مبرز في جراحة الأحشاء

أعضاء

}