



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 102

Acinetobacter baumannii : Épidémiologie et résistance aux antibiotiques

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/04/2019

PAR

Mlle. **Dounia RAJH**

Née Le 17 Juin 1993 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Epidémiologie – Acinetobacter baumannii – Résistance aux antibiotiques

JURY

M.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie–Virologie	PRESIDENT
Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie–Virologie	RAPPORTEUR
M.	Y. QAMOUSS Professeur agrégé d'Anesthésie Reanimation	} JUGES
Mme.	K. ZAHLANE Professeur agrégé de Microbiologie–Virologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"

صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

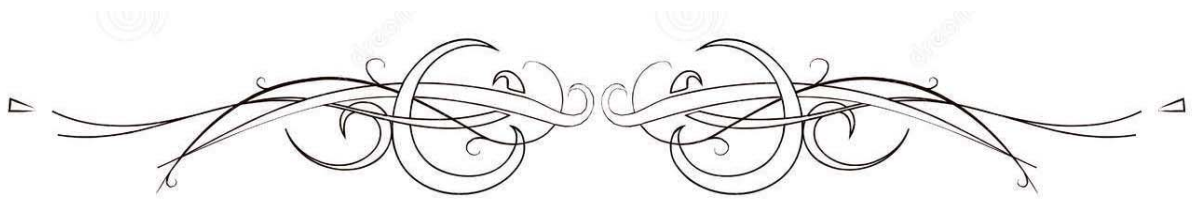
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

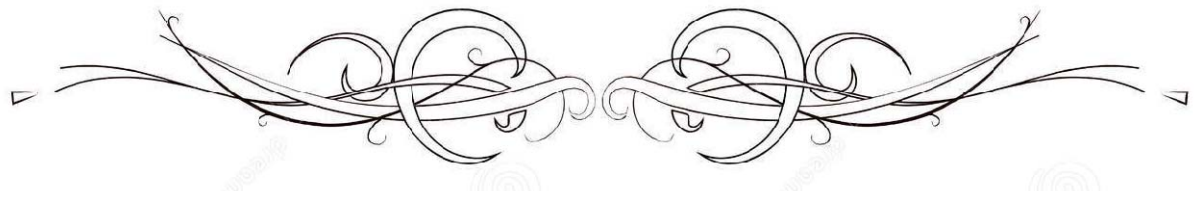
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique

EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie

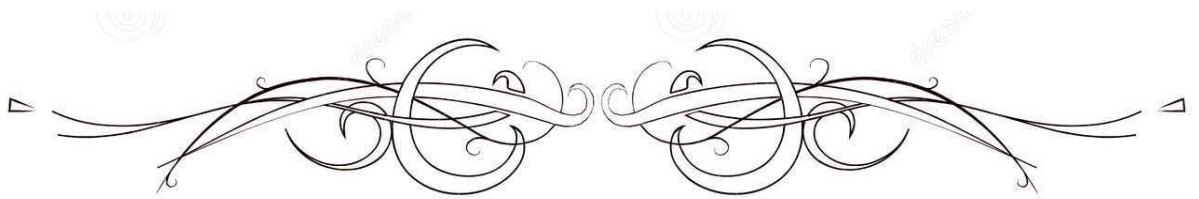
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

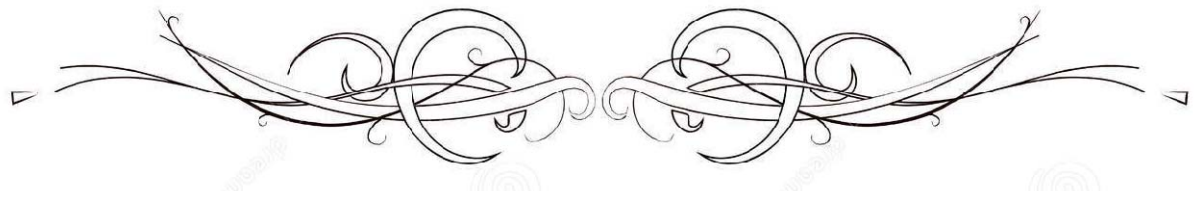
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

AU BON DIEU TOUT PUISSANT

*Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A mes très chers parents

*À ma très chère maman MOUBARIZ Khadija,
Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi,
Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes
études.*

*Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ta bonté, merci pour ta
tendresse et ton grand amour
En ce jour, j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves,
sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que
tu m'as donné et fait pour moi.*

*Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal, combler de santé, de
bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour*

À mon très cher père RAJIH Mohammed,

*Tu m'as élevée dans l'honneur, la droiture et la dignité Je souhaite que
cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été
digne de ta confiance.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et mon bien être.*

Puisse Dieu le tout puissant, te procurer santé, bonheur et longue vie.

À mes très chers frères Jawad, Lamia

je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.

À ma chère grande mère ELMADDAH Fatima,

*Merci pour ta confiance et tes prières,
que Dieu te bénisse et te garde.*

A mes beau frère Mohammed,

A ma belle sœur Khadija,

Merci à vous de m'avoir considéré comme soeur et d'avoir été présents à mes cotés, cette dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime.

A mes neveux : Jad et Yahya

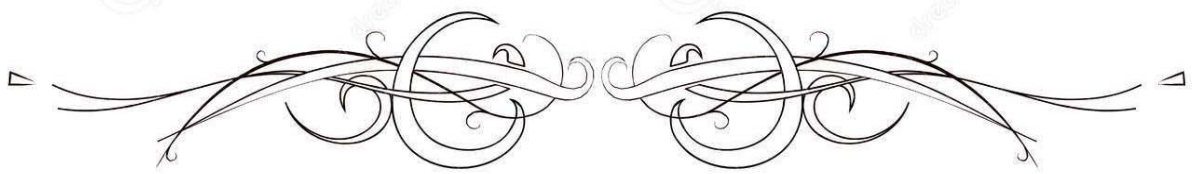
À la famille RAJIH et famille MOUBARIZ...

À tous mes chers amis :

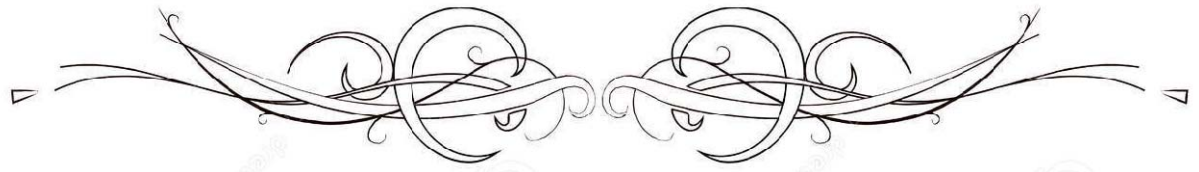
*AZARG Ayoub, NAJI Chadia, JABANE Hanane, OUBREK
Latifa, LAYLAY Zahira, BELLEHOU Fatima, BOUDDA Raja, OUARDI
Raouia, ELMARMOUK Hajar, QASRI Meryem, REMLI Yaser, NADA
Zakaria, OUSSALEM Karim, OUAKRIM Hind, AIT SI ALI
Zineb, ZENJARI Sara.....*

Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical dans les différents services sans distinction.

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



REMERCIEMENTS



A Notre Maître et Président de Jury :

Monsieur le Professeur ZOUHAIK Saïd

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A notre maître et rapporteur de thèse

Professeur ARSALANE Lamiae

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Merci chère professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre orientation et vos conseils précieux. Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et votre grand talent dans l'enseignement qui m'a permis d'acquérir beaucoup de reflexes et de connaissances.

Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A Mon Maitre et Juge

Professeur QAMOUSS Youssef:

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et grande considération.

A Mon Maitre et Juge

Professeur ZAHLANE Kawtar:

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon profond respect.

A mon Maitre

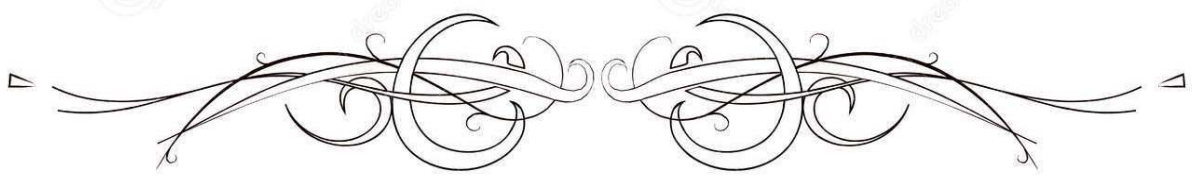
Professeur MILOUDI Mohcine :

Un grand remerciement pour votre disponibilité et vos efforts afin de réussir ce travail

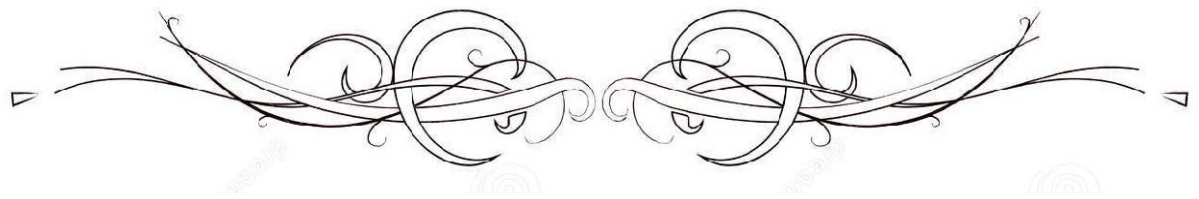
En toute modestie, gentillesse et spontanéité

Veillez accepter, Professeur mes sincères expressions de gratitude.

Aux médecins du service de Microbiologie de HMA. Aux techniciens du laboratoire, et A tout le personnel du Laboratoire.



TABLEAUX & FIGURES



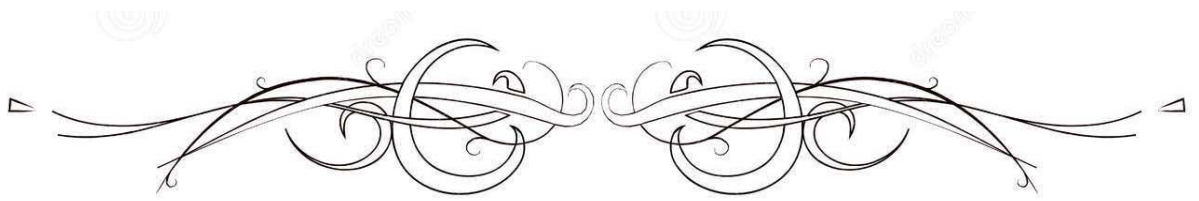
Liste des tableaux :

- Tableau I** : *Concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition (CASFM/EUCAST) 2018[12]*
- Tableau II** : Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées
- Tableau III** : Pourcentages des souches multi-résistantes.
- Tableau IV** : *Taxonomie de l'A.baumannii*
- Tableau V** : Classification des antibiotiques actifs sur A.baumannii
- Tableau VI** : *Phénotypes de résistance d'Acinetobacter baumannii vis-à-vis des bêta-lactamines.*
- Tableau VII** : *Comparaison de la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées*
- Tableau VIII** : Comparaison du sexe ratio
- Tableau IX** : Comparaison de répartition de l'A.baumannii selon les services hospitaliers
- Tableau X** : Comparaison de répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements
- Tableau XI** : comparaison de la répartition d'A.Baumannii en fonction du site infectieux
- Tableau XII** : Comparaison des taux de résistance à A.baumannii
- Tableau XIII** : Comparaison des taux d'ABMR
- Tableau XIV** : Comparaison des taux de résistances à l'A.Baumannii en réanimations
- Tableau XV** : Comparaison des résistances à l'A.baumannii selon les sites infectieux

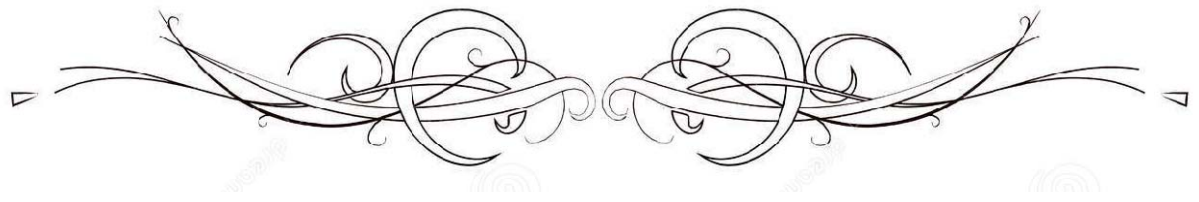
Liste des figures :

- Figure 1** : Le Phoenix® 100 de BectonDikinson (HMA).
- Figure 2** : CMI d'A.baumannii sensible à la colistine.
- Figure 3** : Antibiogramme d'une souche d'ABMR
- Figure 4** : CMI à l'imipenème d'une souche d'ABMR
- Figure 5** : Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces isolées.
- Figure 6** : Evolution des isolats d'A.baumannii entre 2012 et 2017.
- Figure 7** : Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe.
- Figure 8** : Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services hospitaliers.
- Figure 9** : Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services d'origine
- Figure 10** : Répartition des souches d'A.baumannii selon la nature des prélèvements
- Figure 11** : Répartition des souches d'A.baumannii selon les principaux sites infectieux
- Figure 12** : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'HMA.
- Figure 13** : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A .baumannii en reanimation
- Figure 14** : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii aux services chirurgicaux de l'HMA.
- Figure 15** : les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii dans les services médicaux et chez les externes
- Figure 16** : Comparaison entre les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii dans les différents services
- Figure 17** : Pourcentage de résistance aux bêtalactamines des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement.
- Figure 18** : Pourcentage de résistance aux Aminosides des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement
- Figure 19** : Pourcentage de résistance à d'autres Antibiotiques des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement
- Figure 20** : Acinetobacter baumannii, vu en microscopie électronique

- Figure 21** : Acinetobacter cocco–bacille à Gram variable
- Figure 22** : Culture d'une souche d'Acinetobacter baumannii sur gélose Trypticase soja : colonies « smooths » ou muqueuses.
- Figure 23** : Culture d'une souche d'Acinetobacter baumannii sur gélose Trypticase soja : colonies « rough » ou rugueuses.
- Figure 24** : Génome complet d'Acinetobacter baumannii
- Figure 25** : Mode d'action des antibiotiques
- Figure 26** : Mécanismes de résistance aux antibiotiques.
- Figure 27** : Distribution géographique d'Acinetobacter Baumannii résistant aux carbapénèmes dans les pays de la Ligue arabe entre 2008 et 2016(Les chiffres dans chaque pays représentent les organismes testés dans le pays correspondant).



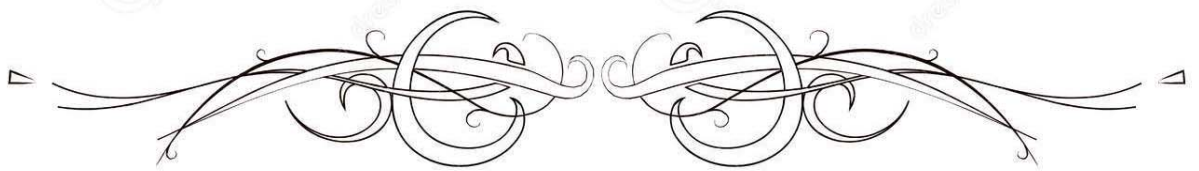
ABBREVIATIONS



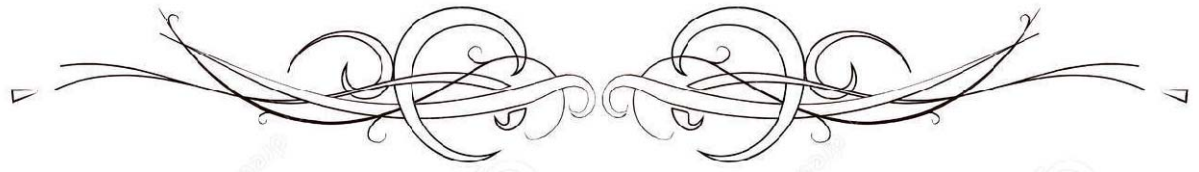
Liste des abréviations²

A.baumannii	Acinetobacter baumannii
ABMR	Acinetobacter baumannii multirésistant
ABRI	Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème
ADN	Acide désoxyribonucléique
AmpC	Gène de céphalosporinase
AN	Amikacine
APACHE II	Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II
ARN	Acide ribonucléique
ATM	Aztréonam
BAP	Biofilm-Associated Protein
BCP	Bromocrésol pourpre (gélose BCP Lactose)
BLSE	Betalactamase à spectre étendu (ou élargi)
BMR	Bactérie multirésistante
CA-SFM	Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CAZ	Ceftazidime
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIP	Ciprofloxacine
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CS	Colistine
CTX	Céfotaxime
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} générations
EARS	European Antimicrobial Resistance Surveillance
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
FEP	Céfépime
GM	Gentamicine
HMA	Hôpital militaire AVICENNE
HMMI	Hôpital militaire Moulay Ismail

INSPEAR	Le réseau international pour l'étude et la prévention de la résistance aux antimicrobiens émergents
IPM	Imipénème
LPS	Lipopolysaccharides
MGG	May-Grunwald Giemsa
PCR	Polymerase chain reaction
PDP	Prélèvement distal protégé
PLP	Protéines liant les pénicillines
R	Résistant
S	Sensible
SXT	Cotrimoxazole
TCC	Ticarcilline/ Acide clavulanique
TIC	Ticarcilline
TOB	Tobramycine
TZP	Pipéracilline - Tazobactam

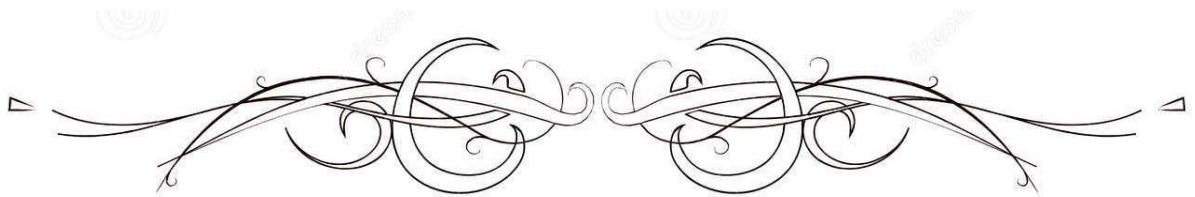


PLAN

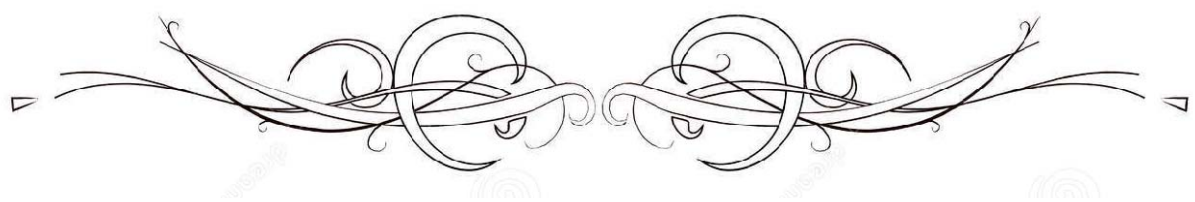


INTRODUCTION	1
MATÉRIELS & MÉTHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Lieu d'étude	5
III. Période d'étude	5
IV. Analyse statistique	5
V. Nature des prélèvements étudiés	5
VI. Services originaires des souches	6
VII. Critères d'inclusion	6
VIII. Critères d'exclusion	6
IX. Isolement et identification des bactéries	6
X. Diagnostic biologique des souches multirésistantes d'A.baumannii.....	8
RÉSULTATS	10
I. Epidémiologie de l'A.baumannii à l'Hôpital Militaire AVICENNE (HMA) entre 2012 et 2017.....	11
1. Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées	11
2. Évolution des isolats d'A.baumannii entre 2012 et 2017	12
3. Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe	13
4. Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services hospitaliers	13
5. Répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements	15
6. Répartition des souches d'A.baumannii selon le site infectieux	15
II. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'hôpital militaire AVICENNE (HMA)	16
1. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'A.baumannii isolées	16
2. Profil de résistance aux antibiotiques de l'A.baumannii en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents	20
DISCUSSION	23
I. Rappel Bactériologique	24
1. Historique.....	24
2. Classification	25
3. Caractères phénotypiques	25
4. Caractères génotypiques	28
5. Caractère épidémiologique	29
6. Les infections à A.baumannii	31
7. Diagnostic biologique de l'A.baumannii	33
8. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	33
9. Traitement	43
II. Epidémiologie de l'A.baumannii à l'HMA entre 2012 et 2017	45
1. Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées	45
2. Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe	46
3. Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services hospitaliers	47

4. Répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements	48
5. Répartition des souches d'A.baumannii selon le site infectieux	49
III. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'Hopital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2012 et 2017	50
1. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii à l'hôpital	50
2. Profil des souches multi - résistantes d'A.baumannii isolés à l'hôpital	53
3. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii en réanimation	53
4. Profil de résistance aux antibiotiques de l'A.baumannii en fonction du site de prélèvement.....	54
IV. RECOMMANDATIONS	55
1. Prévention.....	55
2. Stratégie de maitrise	57
3. Détection de l'origine des infections	61
V.Nouvelle option thérapeutique.....	62
CONCLUSION.....	63
ANNEXES	65
RÉSUMÉS.....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	73



INTRODUCTION



L'*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) est un coccobacille à Gram négatif non-fermentant, saprophyte, ubiquitaire qui a attiré énormément d'attention comme étant le plus important pathogène bactérien émergent [1]. Ce germe est considéré comme un pathogène opportuniste, occasionnellement responsable d'infections nosocomiales sporadiques ou à caractère épidémique [2].

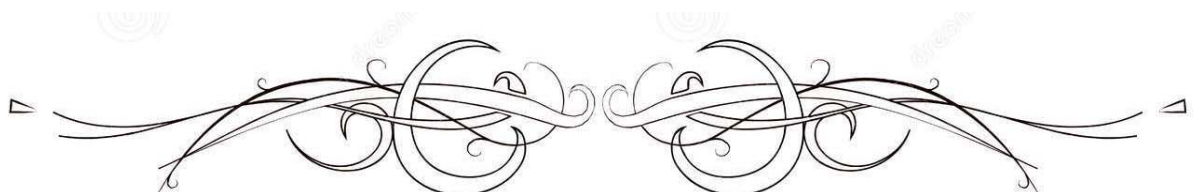
A. baumannii est impliqué dans un large éventail d'infections telles que les pneumopathies acquises sous ventilation, les bactériémies, les infections urinaires, les surinfections de plaies ou encore les méningites post opératoires [3,4]. Ces infections sont souvent liées à des facteurs de risque comme les antécédents de chirurgie, les séjours en unité de soins intensifs, les antécédents d'antibiothérapie et la présence de matériel invasif (ventilation mécanique, sonde urinaire, cathéters intravasculaires) [5].

Cette bactérie occupe actuellement une place importante en pathologie hospitalière à l'échelle mondiale. Elle est capable de coloniser les surfaces biotiques et abiotiques avec une grande résistance aux désinfectants ainsi qu'à la dessiccation par sa forte capacité à former des biofilms [6,7]. La persistance de cette bactérie dans l'environnement du patient, associée à la transmission par l'intermédiaire des mains du personnel soignant à partir du matériel contaminé (humidificateur, matériel de ventilation) expliquent l'ampleur et la durée des phénomènes épidémiques [8].

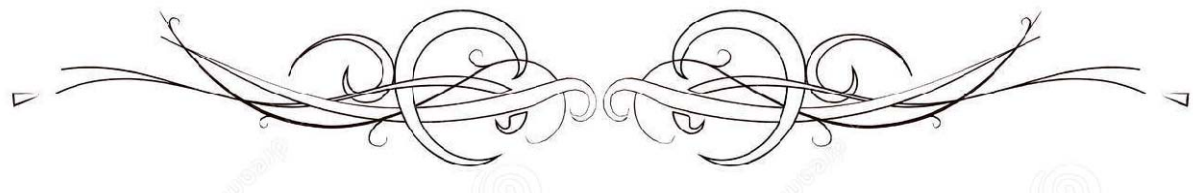
L'*A. baumannii* présente une capacité remarquable à acquérir des mécanismes de résistance aux antibiotiques, conduisant rapidement à une multi-résistance et parfois à des impasses thérapeutiques. En effet il a été classé parmi les 6 pathogènes multi-résistants aux antibiotiques les plus communs et les plus sévères, responsables d'infections associées aux soins, sous l'acronyme « ESKAPE » pour *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *Enterobacter spp* [4, 9]. En 2017 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé l'*A. baumannii* parmi les pathogènes prioritaires critiques pour l'antibio-résistance [10].

La connaissance de l'épidémiologie locale est primordiale pour suivre les tendances en matière de résistance bactérienne aux antibiotiques chez cette bactérie, de déterminer l'ampleur de ce phénomène, adapter les protocoles de l'antibiothérapie probabiliste au profil de résistance aux antibiotiques de ce germe et d'évaluer les actions de lutte contre cette bactérie [11].

L'objectif de cette étude est de déterminer à travers une étude descriptive de 5 ans (2012–2017) l'évolution du profil épidémiologique de l'A.baumannii isolé à l'Hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech et d'évaluer les niveaux de résistance aux différents antibiotiques.



MATÉRIELS & MÉTHODES



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir des registres du laboratoire de microbiologie.

II. Lieu d'étude :

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

III. Période d'étude :

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2017.

IV. Analyses statistiques :

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages.

V. Nature des prélèvements étudiés :

Les prélèvements concernés par l'étude étaient : les prélèvements distaux protégés (PDP), les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU), les hémocultures (HC), les examens de pus, les prélèvements sur cathéters (KT), les examens de crachats (CR), les études de bout du drain, sonde urinaire et matériel d'ostéo-synthèse, les ponctions lombaires (PL), les ponctions d'ascite (PA), les ponctions pleurales (PP).

VI. Services originaires des souches :

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir: Réanimation, Cardiologie, Chirurgie générale, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Chirurgie vasculaire, Dermatologie, Médecine Interne, Neurochirurgie, ORL, Pneumologie, Traumatologie-orthopédie, Urologie et Urgences.

VII. Critères d'inclusion :

L'étude a porté sur toutes les souches d'A.baumannii isolées des prélèvements à visée diagnostique au niveau du laboratoire de microbiologie de l'HMA, provenant des patients hospitalisés âgés de plus de 18 ans dans les différents services de l'établissement ou consultants en ambulatoire (consultations externes) durant la période de l'étude.

VIII. Critères d'exclusion :

- Prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.
- Souches redondantes (les doublons).

IX. Isolement et identification des bactéries :

La mise en culture des prélèvements reçus a été réalisée sur des milieux gélosés enrichis et sélectifs. L'incubation a été effectuée à 37°C pendant 24 à 48 heures.

L'identification bactérienne a été faite selon les caractères morphologiques, culturels et biochimiques conventionnels standards. L'identification biochimique a été faite par les galeries API 20E et NE de Bio Mérieux.

Une fois la bactérie a un nom on réalise l'antibiogramme qui a pour but de conforter l'identification de bactérie, de donner une idée sur la propagation épidémiologique de la

bactérie, et de déterminer les antibiotiques auxquels la bactérie est sensible afin de les transmettre au clinicien, les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

- L'antibiogramme automatisé en milieu liquide: grâce à un automate d'analyse (BD Phoenix®), utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure 1); c'est un système d'identification qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices)(Figure 2).
- L'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton(MH);une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu gélosé(Figure 3). Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose inoculée et séchée;et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O2...).La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement . La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, selon les recommandations du CASFM 2018, figurent sur (Annexe II) [12].

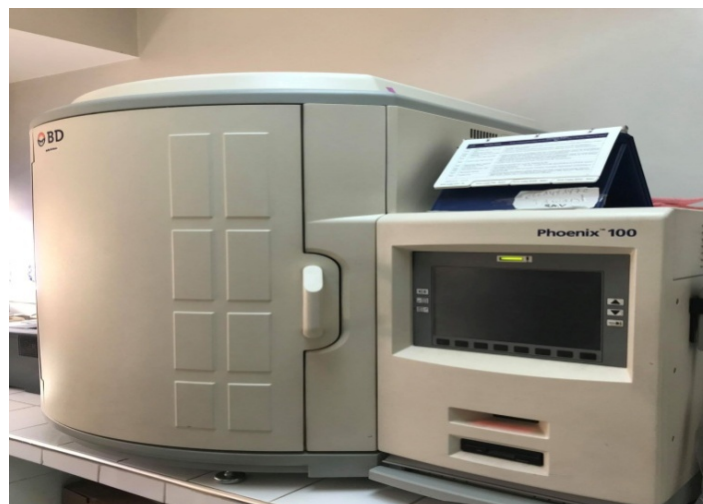


Figure 1: Le Phoenix® 100 de Becton Dickinson(HMA).

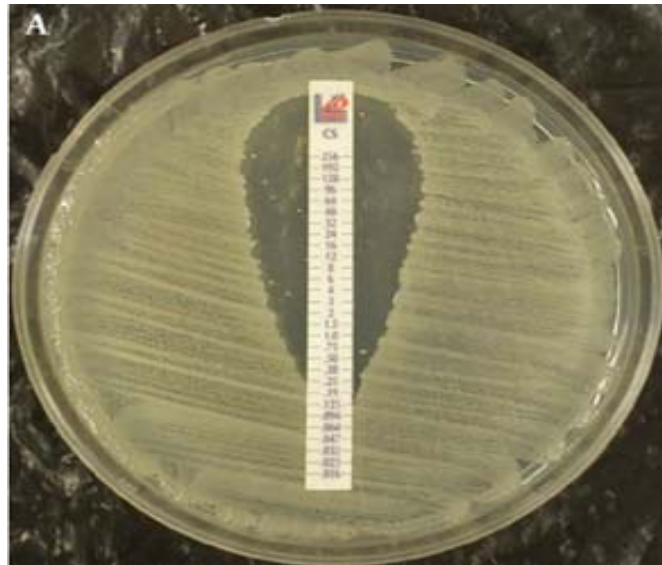


Figure 2 : CMI d'A.baumannii sensible à la colistine.

L'identification de la résistance aux antibiotiques en matière de méthodologie et d'interprétation s'est basée sur des référentiels élaborés par des comités d'experts. L'interprétation des concentrations critiques s'est basée sur les concentrations critiques de référence des différents antibiotiques élaborées et actualisées chaque année par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, harmonisée depuis 2014 avec le comité européen EUCAST [5]. Pour assurer un résultat fiable, les différentes recommandations au niveau de toutes les étapes de l'antibiogramme allant de la préparation de l'inoculum à la bonne lecture des zones d'inhibition pour la catégorisation clinique ont été respectées (CASFM). Les noms des antibiotiques ont été écrits en dénomination commune internationale (DCI). Certains noms des antibiotiques ont été abrégés sur la liste des abréviations.

X. Diagnostic biologique des souches multirésistantes d'A.baumannii

La multirésistance chez l'A.baumannii est généralement définie par une résistance touchant la Ceftazidime et ou l'Imipénème avec une résistance touchant les autres familles d'antibiotiques notamment les aminosides et les fluoroquinolones. Cette résistance est constatée devant toute diminution des diamètres critiques ou des CMI à la Ceftazidime et ou à l'Imipénème selon les recommandations établies par le CASFM/ EUCAST (Figure4) (Tableau I) [12].

Tableau I : Concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition (CASFM/EUCAST) 2018[12]

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L) S ≤ R >		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm) S ≥ R <	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ceftazidime	8	16	30	23	15
Imipénème	2	4	10	21	15

*S : Sensible, **R : Résistant

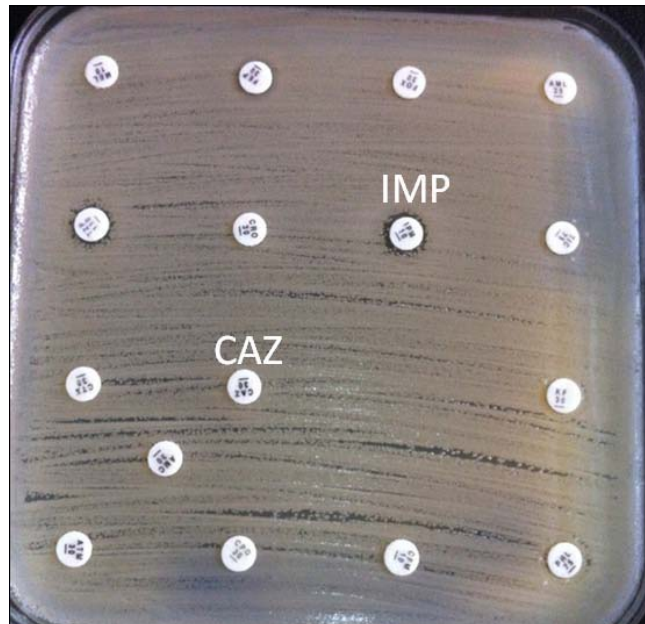


Figure 3: Antibiogramme d'une souche d'ABMR



Figure 4: CMI à l'imipénème d'une souche d'ABMR



RÉSULTATS



I. Epidémiologie de l'A.baumannii à l'Hôpital Militaire AVICENNE (HMA) entre 2012 et 2017

1. Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées :

Durant la période d'étude allant du 1er Janvier 2012 au 31 Décembre 2017, l'A.baumannii a représenté 3.75% (n=183) de l'ensemble des germes isolés durant cette période (4878germes). Les Entérobactéries ont occupé la première place suivie par le Staphylocoque aureus, les Streptocoques, le Pseudomonas aeruginosa et enfin l'A.baumannii (Tableau II) (Figure 5).

Tableau II: Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées

Espèce bacterienne		Nombre	Pourcentage
Entérobactéries	Escherichia coli	2038	41,78%
	kiebsiella spp	591	12,12%
	Enterobacter spp	204	4,18%
	Proteus spp	162	3,32%
	Autres entérobactéries	105	2,15%
Staphylocoque Spp		719	14,74%
Streptocoques Spp		250	5,13%
Pseudomonas aeruginosa		184	3,77%
Acinetobacter Baumannii		183	3,75%
Autres germes		442	9,06%
Total		4878	100,00%

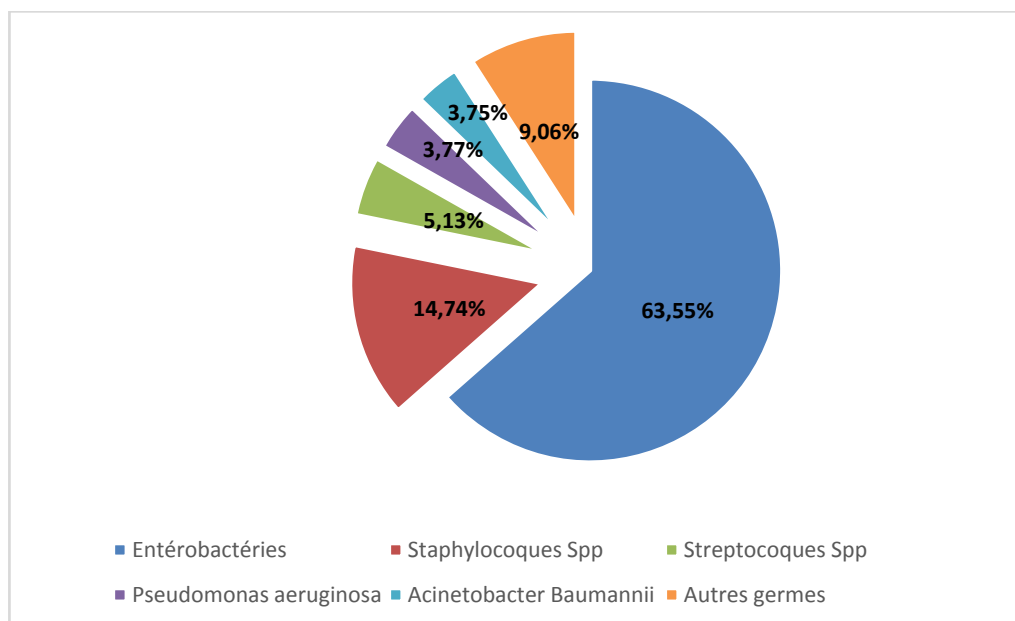


Figure 5 : Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces isolées.

2. Évolution des isolats d'A.baumannii entre 2012 et 2017 :

La fréquence d'isolement d'A.baumannii a connu une diminution durant les 5 dernières années allant de 35 souches en 2012 à 25 souches en 2017. Les taux les plus élevés ont été marqués durant les années 2012 et 2014 (Figure 6).

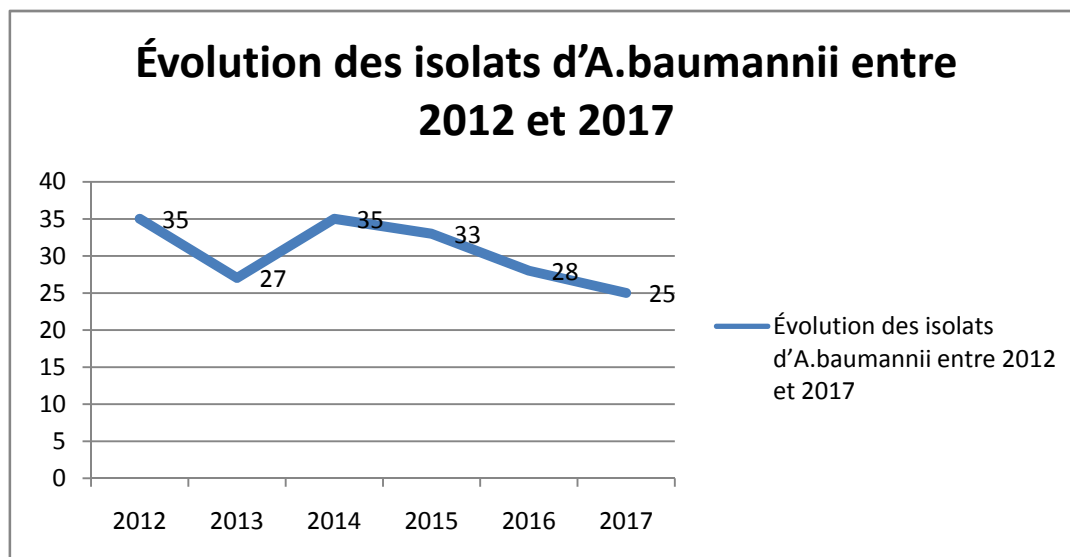


Figure 6 : Evolution des isolats d'A.baumannii entre 2012 et 2017.

3. Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe :

La répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe, a montré une prédominance masculine avec 128 souches isolées soit 70 %. Le sexe ratio H/F était de : 2.3 (Figure 7).

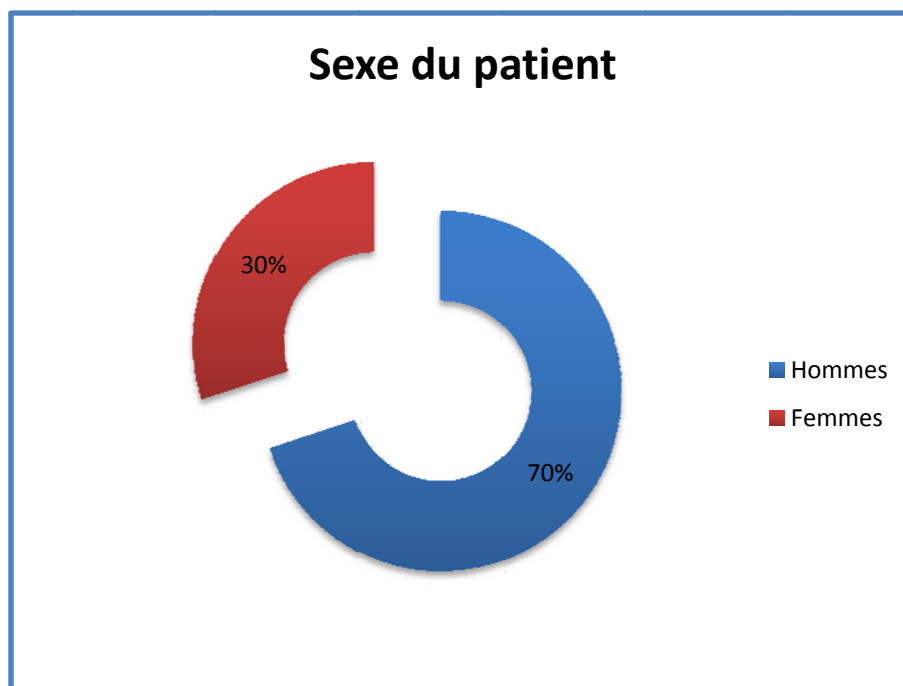


Figure 7 : Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe.

4. Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services hospitaliers :

L'A.baumannii a été retrouvé dans les différents secteurs d'activité de l'HMA avec une prédominance manifeste au niveau des services de réanimation qui ont constitué la provenance de 66%[n=120] des isolats d'A.baumannii, suivi par les services de chirurgie avec 5% des isolats[n=10], et des services Medicaux avec 4 % des isolats[n=7], le reste des isolats [25%] provenaient des patients externes consultant dans le cadre des urgences de l'HMA [n=46](Figure 8) .

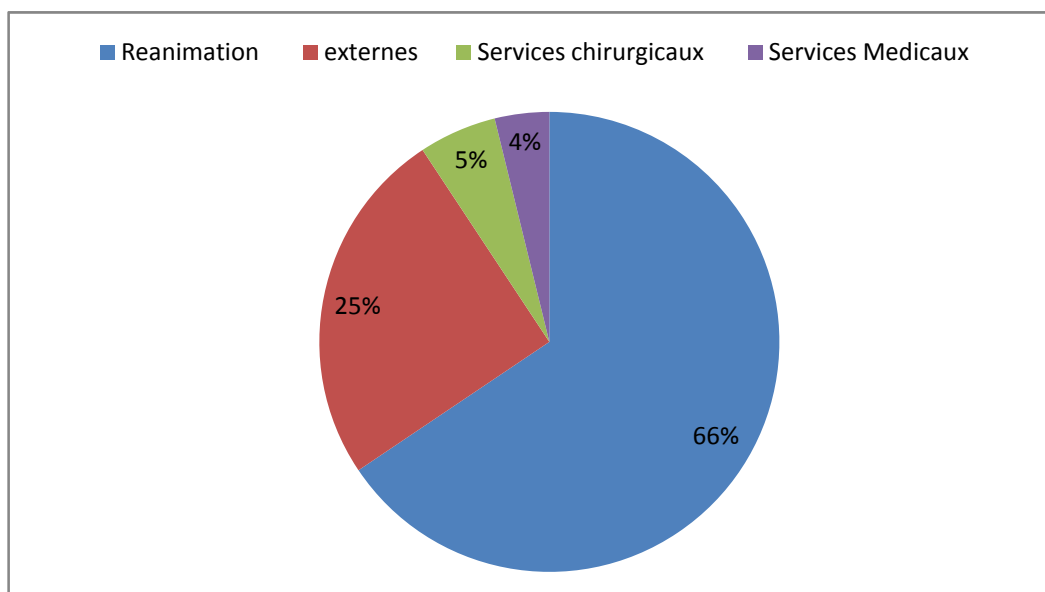


Figure 8 : Répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services hospitaliers.

Le service de reanimation a représenté le chef de file des services de provenance des isolats d'*A.baumannii* constituant ainsi l'origine de 66% des *A.baumannii* isolés [n=120], suivi respectivement par le service de chirurgie traumatologique, service de médecine interne, service de chirurgie générale, service de chirurgie cardio-vasculaire et de cardiologie (Figure 9).

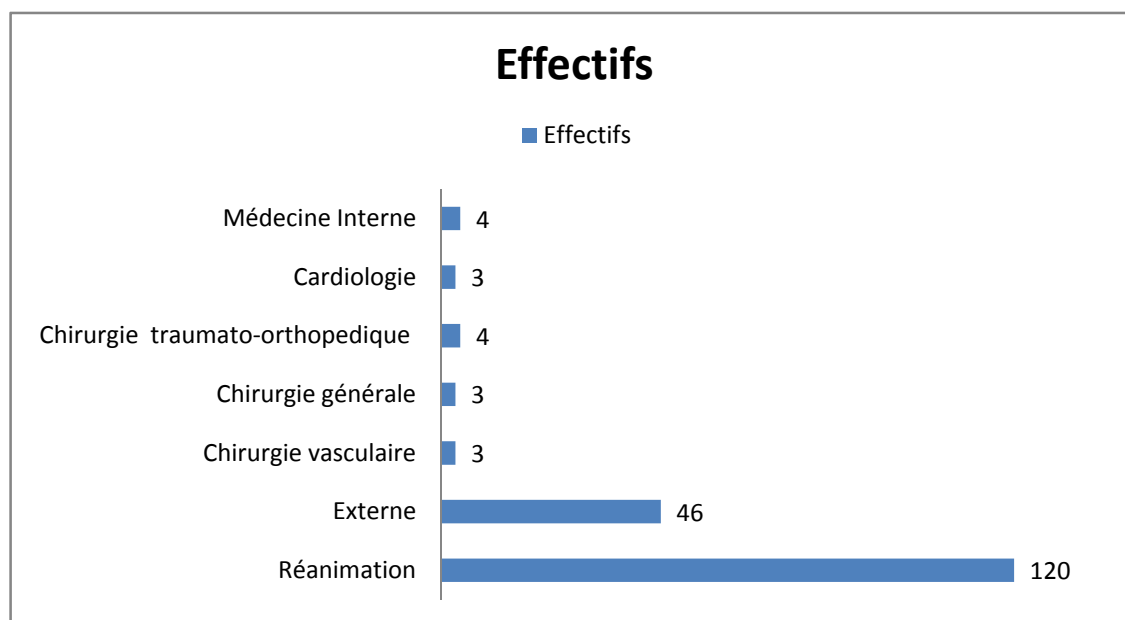


Figure 9 : Répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'origine.

5. Répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements :

La répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements a révélé la prédominance des souches au niveau des prélèvements distaux protégés (PDP) avec [54%, n=99], suivis par les ECBU [21%, n=38], les pus [8%, n=15], les Hémocultures [6%, n=11] et les cathéters veineux [5%, n=9]

La répartition des souches d'A.baumannii selon la nature des prélèvements a été représentée sur la figure 10.

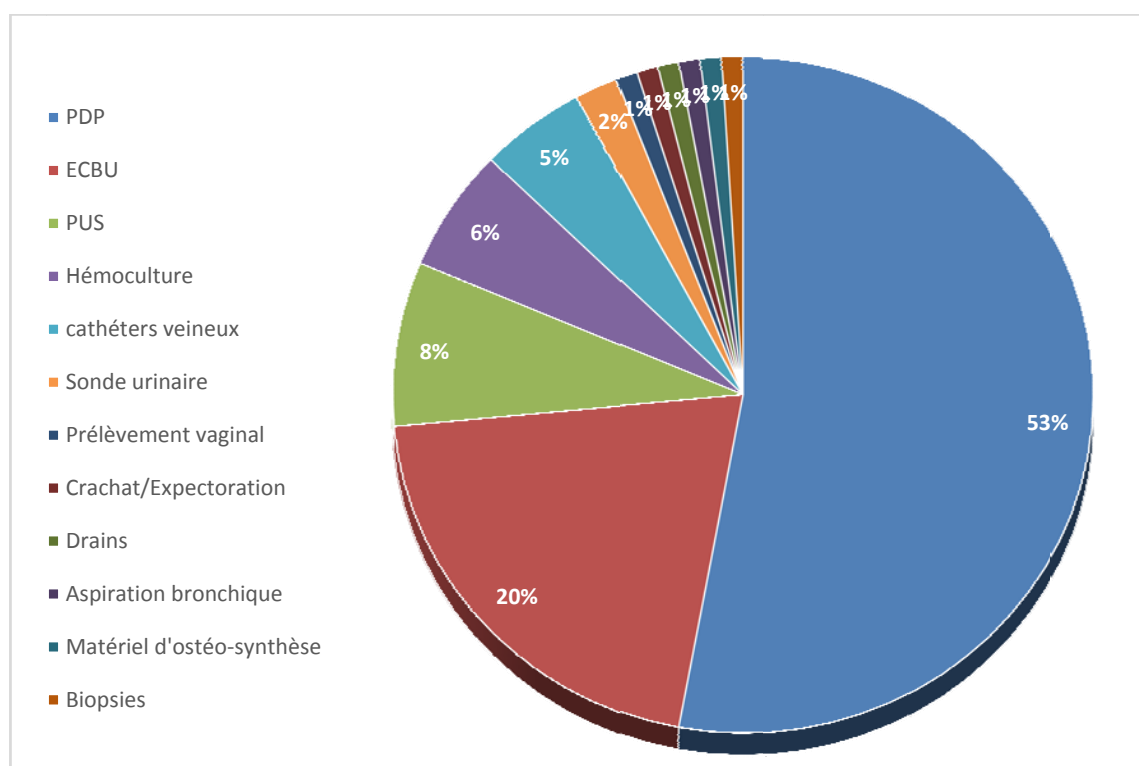


Figure 10 : Répartition des souches d'A.baumannii selon la nature des prélèvements

6. Répartition des souches d'A.baumannii selon le site infectieux :

Les principaux sites infectieux au niveau desquels l'A.baumannii a été le plus souvent isolé étaient les pneumopathies, les bactériémies, les infections suppurées et les infections urinaires.

L'A.baumannii a représenté 56 % des germes isolés des pneumopathies, 22% des germes isolés des infections urinaires et 13% au niveau des bactériemies (Figure 11).

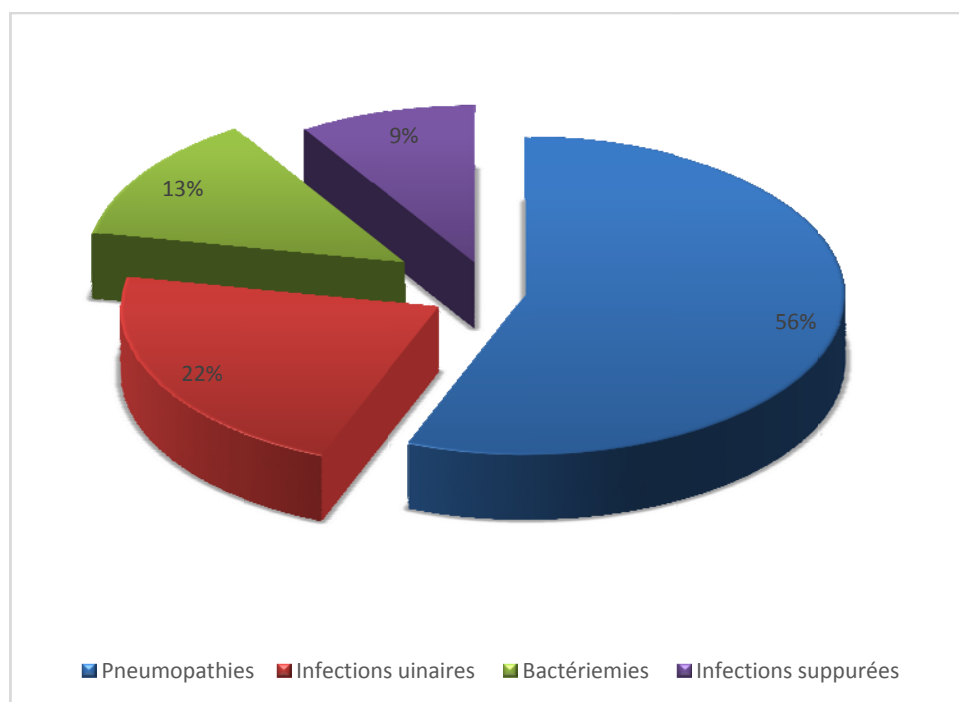


Figure 11 : Répartition des souches d'A.baumannii selon les principaux sites infectieux

II. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'hôpital militaire AVICENNE (HMA) :

1. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'A.baumannii isolées :

1.1. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii à l'HMA:

Sur les 183 souches d'A.baumannii isolées dans le laboratoire de microbiologie de l'HMA entre 2012 et 2017, 93% des souches isolées étaient résistantes à la ticarcilline, 96% à la céfotaxime et 87% des souches étaient résistantes à la ceftazidime et 98% à la céfépime .84% des A.baumannii isolés étaient résistants à l'imipénème(ABRI). 61% des isolats gardaient une sensibilité à l'amikacine ,75% des souches étaient résistantes au cotrimoxazole .Toutes les souches isolées ont gardé une sensibilité à la colistine(Figure12).

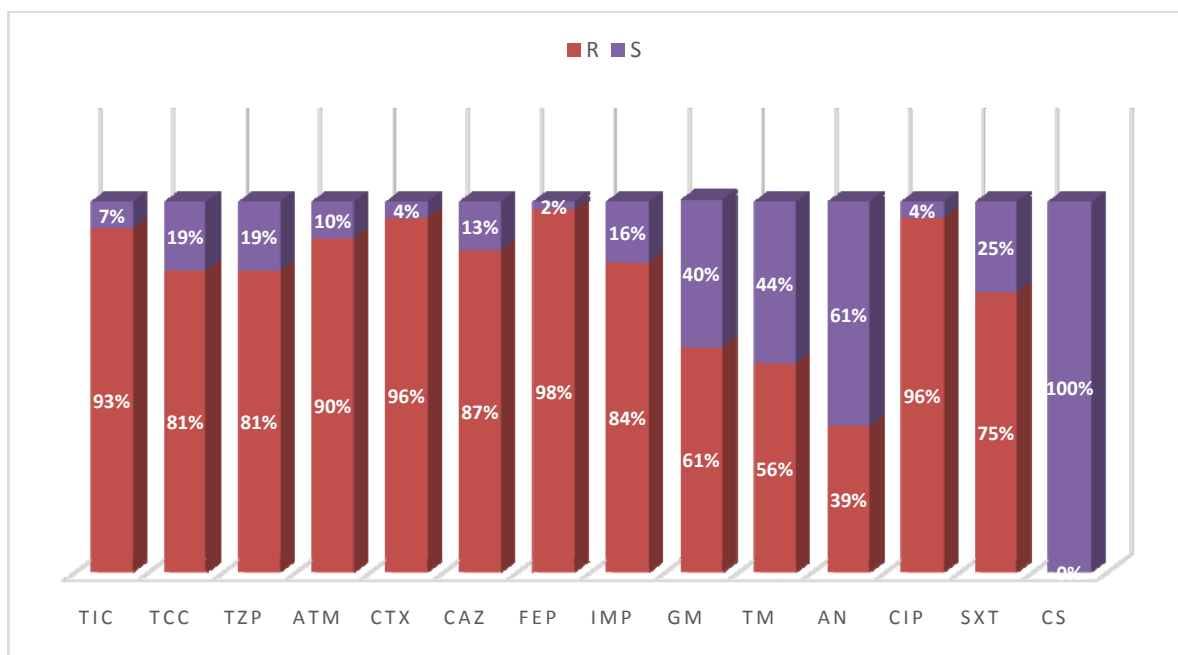


Figure 12 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'HMA.

1.2. Profil des souches multi – résistantes d'A.baumannii isolés à l'HMA :

Parmi les 183 souches d'A.Baumannii, 153 souches multi-résistantes étaient isolées ; soit 84% des souches [Tableau III].

Tableau III : Pourcentage des souches multi-résistantes.

Souches d'A .Baumannii	NOMBRES	TAUX
ABMR	153	84%
TOTAL	183	100%

1.3. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii selon les services :

a. En service de reanimation :

Sur les 120 souches d'A.baumannii isolées dans les services de réanimation entre 2012 et 2017, 98% des souches isolées étaient résistantes à la ticarcilline, céfotaxime, céfépime . 89% étaient résistantes à la ticarcilline/acide clavulanique et à la pipéracilline tazobactam.96% des isolats étaient résistants à la ceftazidime et aztréonam .98% des A.baumannii isolés étaient résistants à la Ciprofloxacine.85% des souches étaient résistantes a l'imipénème (ABRI),53% des isolats gardaient une sensibilité à l'amikacine. Toutes les souches ont gardés une sensibilité a la colistine (Figure13).

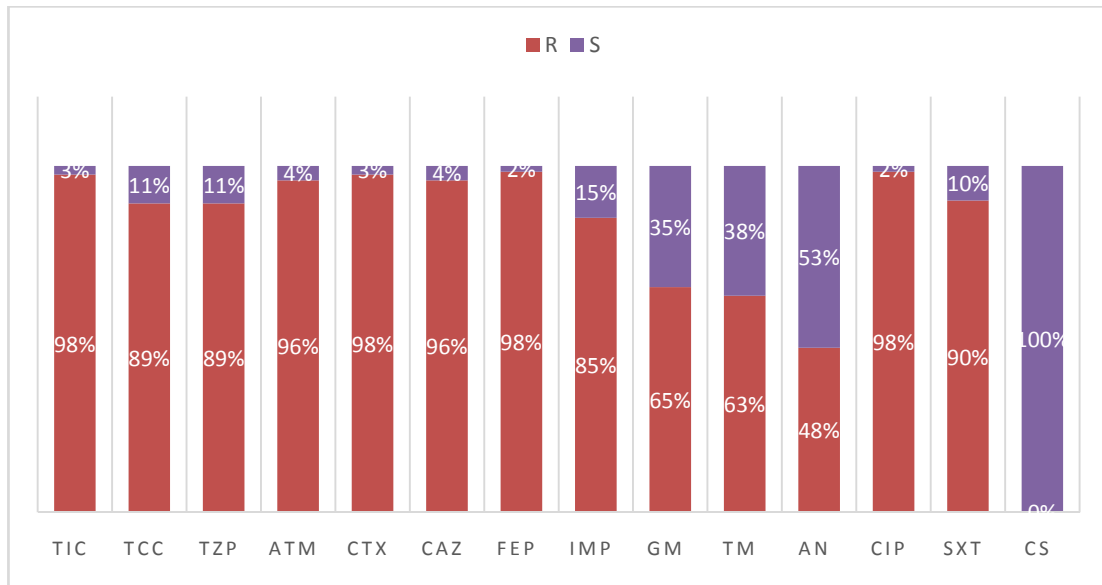


Figure 13: Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A .baumannii en reanimation

b. En service de chirurgie :

Sur les 10 souches d'A.baumannii isolées dans les services de chirurgie , 100% des souches isolées étaient résistantes aux bêtalactamines ,90% étaient résistantes à l'imipénème,et 100% à la ciprofloxacine. 50% des isolats gardaient une sensibilité à l'amikacine . Toutes les souches isolées ont gardé une sensibilité à la colistine (Figure 14) .

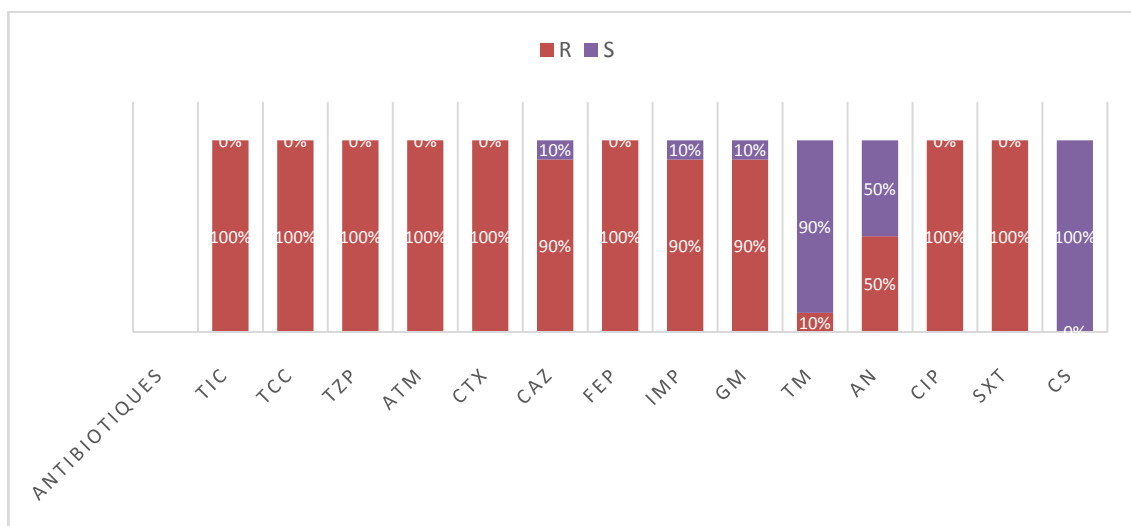


Figure 14 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii aux services chirurgicaux de l'HMA.

c. En service de médecine et externe

Sur les 53 souches isolées dans les services médicaux [n=7] et les externes [n=46] ,94% des souches isolées étaient résistantes à la ticarcilline, 89% à la céfotaxime et 66% des souches étaient résistantes à ceftazidime et 96% à la céfépime, alors que 79% des A.baumannii isolés étaient résistants à l'imipénème. 81% des isolats gardaient une sensibilité à l'amikacine, et toutes les souches sont sensibles à la colistine (Figure 15).

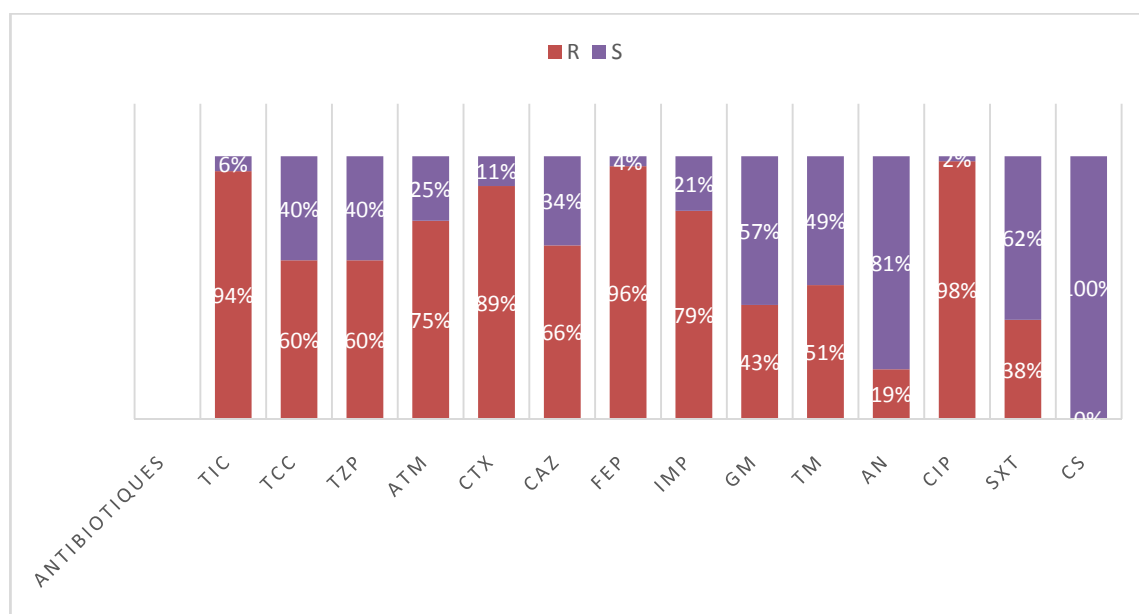


Figure 15 : les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii dans les services médicaux et chez les externes.

1.4. Comparaison entre les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii dans la réanimation et les autres services :

Sur les 183 souches isolées à l'hôpital, la résistance à la ticarcilline et aux céfotaxime, céftazidime et la céfépime était plus marquée en réanimation que dans les autres services. Elle atteint 98% à la ticarcilline, 98% à la céfotaxime, 96% à la ceftazidime et 98% à la céfépime. Les souches isolées dans les autres services étaient plus résistantes à l'imipénème avec un pourcentage de 90% au service de chirurgie et 85% au service de réanimation. Les souches isolées dans les services de médecine et externe étaient plus sensibles pour l'amikacine par un taux de 81%, ce taux atteint 52% en réanimation et 50% dans les services de chirurgie .

Les souches étaient toutes résistantes à la ciprofloxacine dans les services de chirurgie. Toutes les souches étaient sensibles à la colistine aussi bien dans la réanimation que dans les autres services (Figure 16).

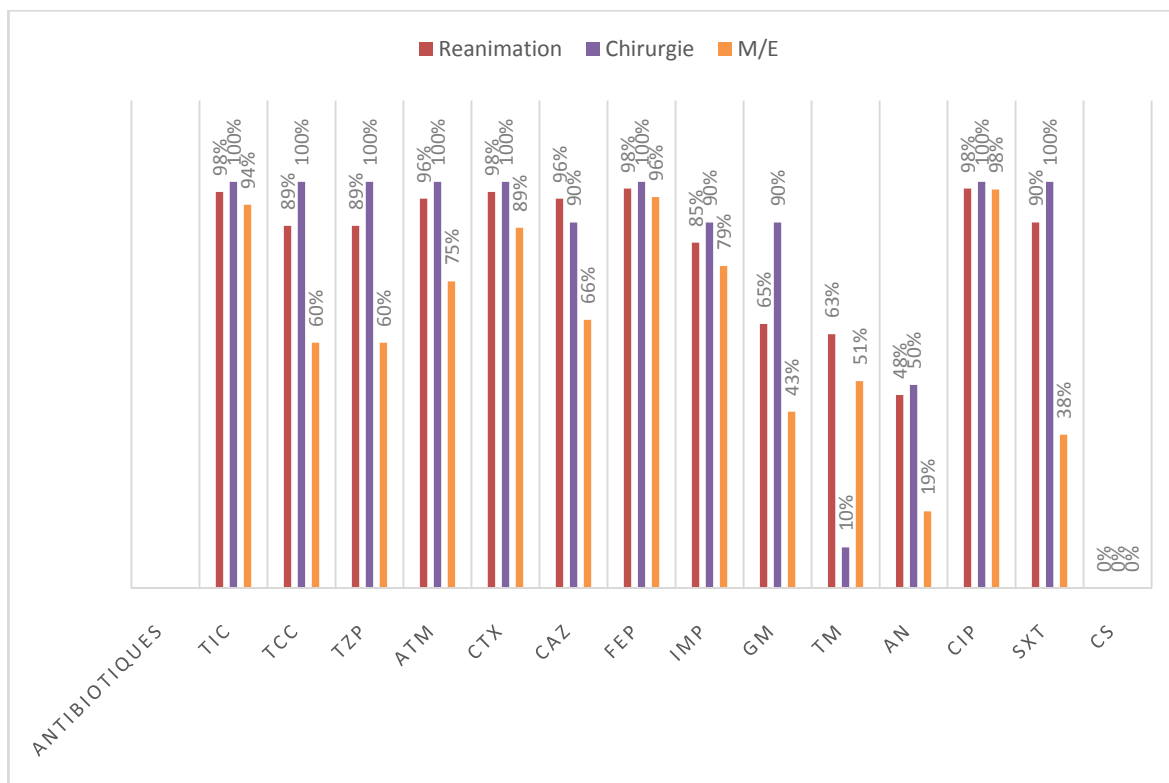


Figure 16: Comparaison entre les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'*A.baumannii* dans les différents services

2. Profil de résistance aux antibiotiques de l'*A.baumannii* en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents :

2.1. Profil de résistance aux bêta-lactamines des isolats d'*A.baumannii* en fonction du site de prélèvement :

Un taux de résistance élevé aux bêta-lactamines et aux carbapénèmes a été observé chez toutes les souches d'*A.baumannii* isolées à partir des différents sites de prélèvements avec une nette prédominance au niveau des souches isolées des hémocultures et des souches isolées des PDP (Figure 17).

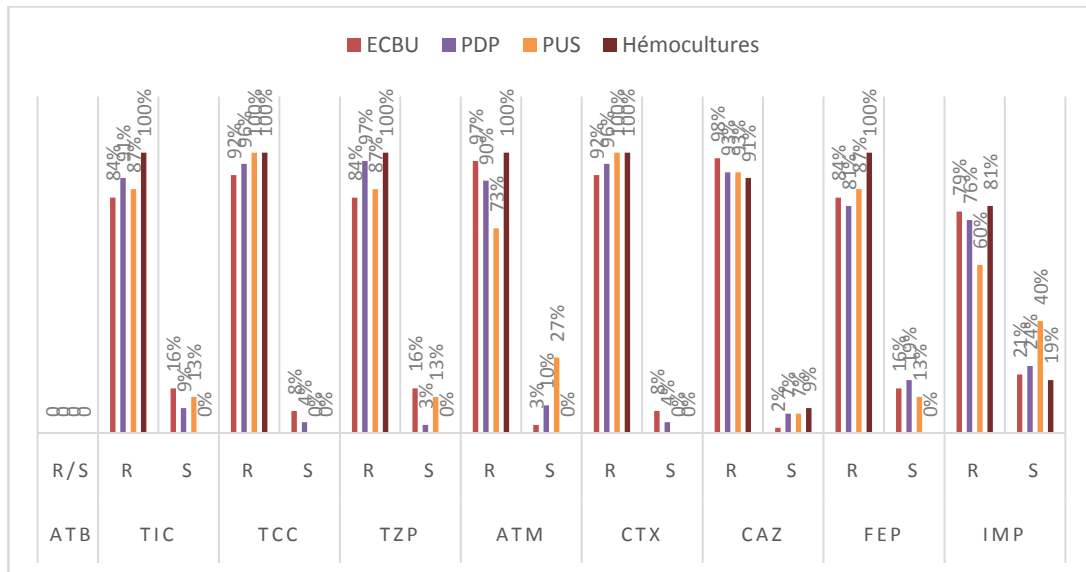


Figure 17 : Pourcentage de résistance aux bêta-lactamines des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement.

2.2. Profil de résistance aux Aminosides des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement:

Le même constat a été noté pour la résistance des souches d'A.baumannii aux aminosides, les taux de résistance étaient plus importants chez les isolats d'A.baumannii au niveau des hémocultures (Figure 18).

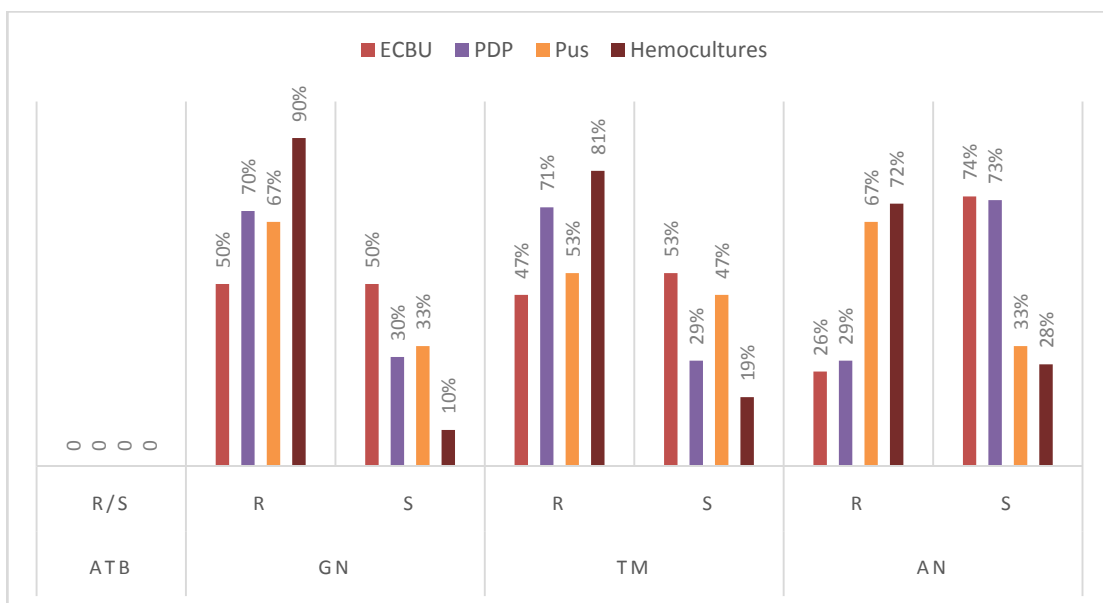


Figure 18 : Pourcentage de résistance aux Aminosides des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement.

2.3. Profil de résistance aux autres Antibiotiques des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement :

Les taux de résistance les plus élevés étaient retrouvés également chez les souches isolées des PDP et des souches isolées des hémocultures pour la ciprofloxacine (Figure 19).

La résistance au Cotrimoxazole était plus importante chez les souches isolées à partir des PDP, des hémocultures et des ECBU (Figure 19).



Figure 19 : Pourcentage de résistance à d'autres Antibiotiques des isolats d'A.baumannii en fonction du site de prélèvement



DISCUSSION



I. Rappel Bactériologique :

1. Historique:

L'histoire du genre *Acinetobacter* débute au début du XXème siècle avec la description par un microbiologiste néerlandais «Beijernick» d'un microorganisme dénommé *Micrococcus calcoaceticus* isolé à partir de prélèvement du sol en le cultivant dans un milieu enrichi en calcium-acétate [13].

Plusieurs espèces bactériennes similaires ont été découvertes par différents scientifiques durant les quatre décennies qui ont suivi et avaient donné au même organisme différents noms et l'avaient attribué à au moins 15 genres et espèces [14].

C'est en 1954 que Brisou et Prévost proposent la désignation du genre *Acinetobacter* (du grec *akinetos* : « incapable de bouger ») pour regrouper une collection hétérogène de bactéries immobiles, à coloration de Gram négative et à réaction d'oxydase positive ou négative [15].

Le genre *Acinetobacter* a été finalement retenu et reconnu par le comité de la nomenclature des bactéries dans la taxonomie de Moraxella et bactéries alliées en 1971 [16-17].

En 1986, *Acinetobacter baumannii* a été reconnu suite à l'étude de Bouvet et Grimont qui a identifié 12 espèces d'*Acinetobacter* dont *A. baumannii* qu'ils ont nommé en l'honneur des biologistes américains Paul and Linda Baumann [18,19].

1.1. taxonomie actuelle :

La taxonomie du genre *Acinetobacter* a vécu une longue histoire de débats et de changements. Le genre *Acinetobacter* a appartenu pendant longtemps à la famille des Neisseriaceae, depuis 1991 il fait partie de la famille Moraxellaceae avec *Moraxella* et *Psychrobacter*, au sein de l'ordre Gammaproteobacteria [Tableau IV] [20].

Tableau IV: Taxonomie de l'A.baumannii

Unité	Nom
Royaume	Bactéria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Gamma Proteobacteria
Ordre	Pseudomonadales
Famille	Moraxellaceae
Genre	Acinetobacter
Espèce	A.Baumannii

2. Classification :

Actuellement, le genre *Acinetobacter* englobe 25 espèces auquel un nom officiel a été donné [21] et d'autres sont reconnus sans attribution d'un nom officiellement [4 ,22,23]. Les espèces ayant un nom officiel sont comme suit : *A.baumannii*, *A.baylyi*, *A.beijerinckii*, *A.berezinae*, *A.bouvetii*, *A.calcoaceticus*, *A.gernerii*, *A.grimontii*, *A.guillouiae*, *A.gyllenbergii*, *A.haemolyticus*, *A.johnsonii*, *A.junii*, *A.lwoffii*, *A.nosocomialis*, *A.parvus*, *A.pittii*, *A.radioresistens*, *A.schindleri*, *A.soli*, *A.tandoii*, *A.tjernbergiae*, *A.towneri*, *A.ursingii* et *A.venetianus* [5,23,24]. Certaines espèces sont très proches les unes des autres et il est difficile de les distinguer phénotypiquement. En raison de leur haute ressemblance, le terme de complexe *A.calcoaceticuse*–*A.baumannii* [ACB] a été créé par Gerner–Smidt et al pour regrouper ces quatre espèces : *A.calcoaceticus*, *A.baumannii*, *A.pittii*, et *A.nosocomialis* [22].

3. Caractères phénotypiques :

3.1. Caractère morphologique :

Acinetobacter baumannii rassemble des bacilles à Gram négatif d'aspect coccoïde en phase stationnaire de 1 à 1,5µm de large et de 1,5 à 2,5µm de long et parfois difficilement décolorables. Immobiles, parfois entourés d'une capsule et dépourvus de flagelles (figure 21) [25].

En effet, ces bactéries peuvent apparaître à Gram positif et être confondues avec des staphylocoques, *Acinetobacter baumannii* a parfois été nommé « *Staphylococcus aureus* à Gram négatif » en raison de son comportement en milieu hospitalier (figure 22) [26].

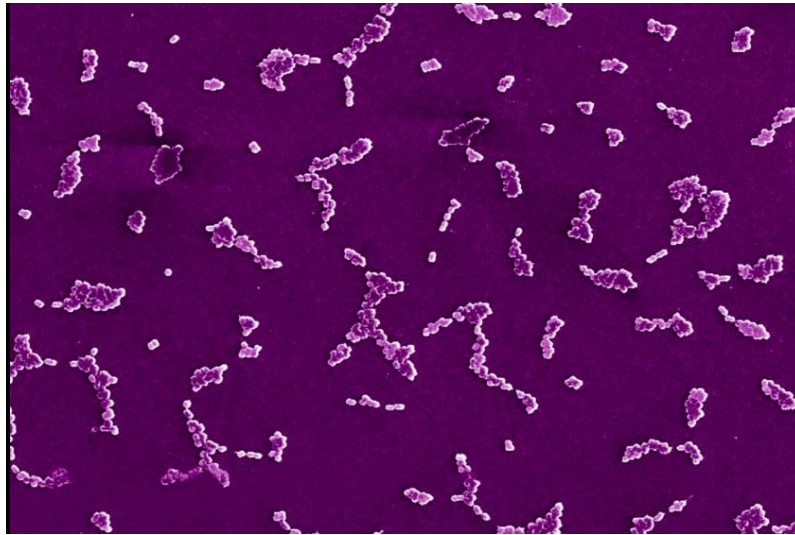


Figure 20 : *Acinetobacter baumannii*, vu en microscopie électronique [25].

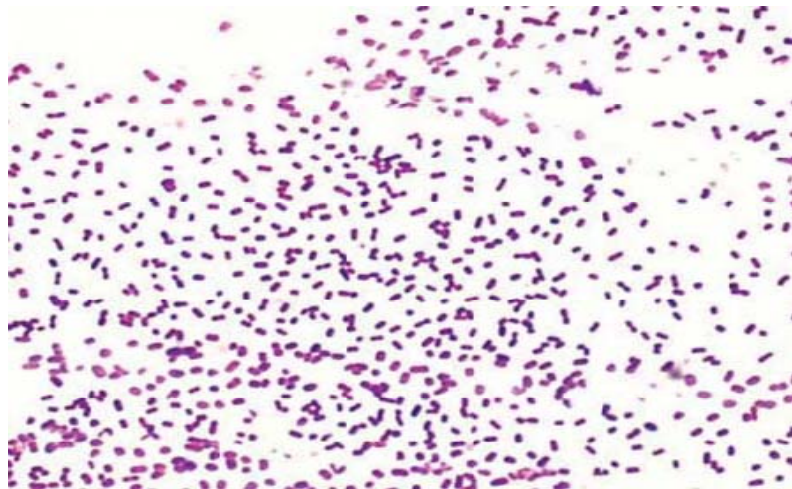


Figure 21 : *Acinetobacter* cocco-bacille à Gram variable [25]

3.2. caractères cultureux :

Cette espèce se développe bien sur les milieux ordinaires. Sur gélose nutritive, les colonies sont rondes, légèrement convexes, translucides ou opaques, lisses, de couleur blanc-jaunâtre et d'aspect butyreux, à bord régulier, atteignant de 1 à 4 mm de diamètre en 24 heures à 30°C.

Les souches capsulées sont facilement identifiables en culture, Elles présentent un aspect muqueux ou « smooth » alors que les colonies de souches non capsulées sont plus petites et présentent un aspect rugueux ou « rough »(figure 22,23)[26]



Figure 22 : Culture d'une souche d'Acinetobacter baumannii sur gélose Trypticase soja : colonies « smooths » ou muqueuses[26]



Figure 23 : Culture d'une souche d'Acinetobacter baumannii sur gélose Trypticase soja : colonies « rough » ou rugueuses[26].

3.3. Caractères biochimiques :

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

- Absence de décarboxylase pour la lysine [LDC [-]], l'ornithine [ODC[-]] et l'arginine [ADH[-]].
- Absence de désaminase pour la phénylalanine et le tryptophane.
- Absence de thiosulfate réductase [H₂S[-]], de tryptophanase [IND[-]], de désoxyribonucléase et de bêta-galactosidase [ONPG[-]].
- Absence de gélatinase [GEL[-]].
- Absence de nitrates réductase [NIT[-]].
- Acidification sans production de gaz du glucose [GLU[+]], arabinose [ARA[+]] et melibiose [MEL[+]][27]

4. Caractères génotypiques :

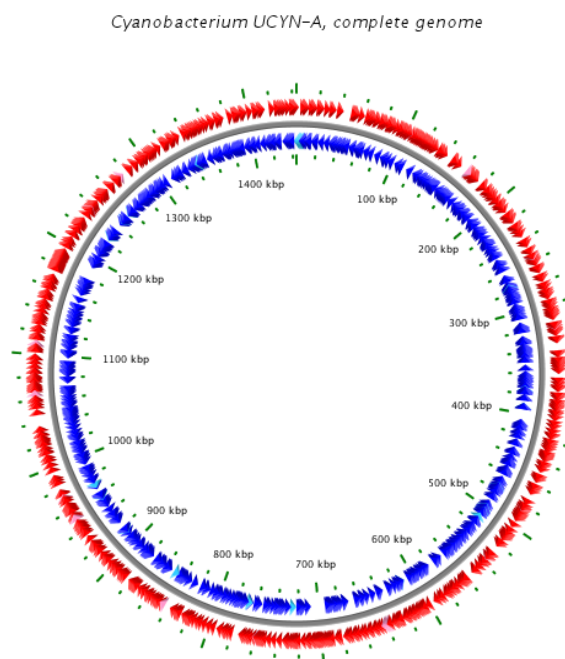
Ils reposent sur l'étude du génome : [28]

- la composition en base de l'ADN qui peut varier selon les espèces
- Le séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, gène qui comporte des régions conservées et des régions variables ; également très employé pour la classification des bactéries.
- Le pourcentage de l'homologie de l'ADN avec une souche de référence (déterminé par hybridation) est une méthode qui a été très utilisée en taxonomie.

A.baumannii a d'abord été classé dans la famille des *Neisseriaceae*, avec les genres *Neisseria*, *Moraxella* et *Kingella*. Durant la fin des années 1980, des études réalisées par analyse de la séquence de l'ARN 16S ribosomique et par hybridation d'ADN-ARN ribosomiques ont mis en évidence l'hétérogénéité génétique de cette famille, et ont abouti à son éclatement avec

l'exclusion des genres Moraxella, Acinetobacter et Psychrobacter. En 1991, la famille de Moraxellaceae a été proposée (Figure 24) [29].

Récemment, l'analyse de séquence de la zone du gène *rpoB* apporterait des résultats intéressants [30], lorsque l'espèce *A. baumannii* est ciblée, la mise en évidence de l'oxacilline Oxa-51-like ayant une activité de carbapénémase est suffisante (bêta-lactamase naturelle chromosomique) [31].



Accession: NC_013771

Topology: circular; Length: 1,443,806 bp; Genes: 1,241

Figure 24 : Génome complet d'*Acinetobacter baumannii*

5. Caractère épidémiologique :

5.1. Réservoir :

A.baumannii est une bactérie ubiquitaire, se trouvant dans le sol , l'eau (douce ou salée) et les eaux usées. Il est isolé parfois à partir du lait, des produits laitiers et des aliments. Il est très fréquemment isolé chez l'homme au niveau de divers sites : peau, salive, urine, conjonctive, etc. Il figure parmi les bactéries de la flore résidente normale du revêtement cutané [32].

5.2. Modes de transmission :

La transmission de l'Acinetobacter est essentiellement manuportée par l'intermédiaire du personnel hospitalier au contact de sujets porteurs. Ainsi, la multiplication des actes de soins et également l'utilisation de dispositifs invasifs sont des facteurs de risque de transmission de cette bactérie. A noter qu'une étude expérimentale avait rapportée que ce germe peut survivre pendant 60 min sur les doigts d'une main [32].

5.3. Facteurs de virulence et persistance dans le milieu hospitalier :

a. Survie sur les surfaces sèches :

La contamination de l'environnement a été démontrée dans plusieurs épidémies et plusieurs expériences ont montré que l'A.baumannii peut survivre sur de multiples surfaces abiotiques, y compris le plastique, l'inox, la céramique, le caoutchouc et le verre [33]. Certaines souches épidémiques ont même pu être isolées à partir d'un support de lit 9 jours après que le patient infecté soit déclaré sortant [34].

Le mécanisme essentiel de la persistance d'A.baumannii sur les surfaces abiotiques tel que les équipements médicaux et les surfaces de l'environnement est la formation d'un biofilm. Une étude a montré que les souches formant des biofilms survivaient plus longtemps que les souches ne formant pas de biofilm (36 jours contre 15 jours) [33].

Un biofilm est une communauté structurée d'organismes qui se fixe à une surface par des substances exopolymériques qui assurent une protection de l'environnement et de la dessiccation par des détergents [35]. A.baumannii forme ainsi un biofilm sur la surface grâce à la production de pilis qui sont assemblés par un système de sécrétion impliqué dans l'adhésion aux surfaces et un polysaccharide extracellulaire qui fonctionne comme un adhésif intercellulaire au sein du biofilm [36]. Ces éléments avec la protéine associée au biofilm (Biofilm-Associated Protein [BAP]), jouent un rôle essentiel dans les biofilms en augmentant l'adhérence cellulaire et en favorisant la persistance ainsi que la maturation du biofilm sur des surfaces comme le verre, le polystyrène et le titane [36].

Par conséquent, les propriétés du film biologique conduisent à la réduction de l'efficacité du nettoyage et de la désinfection favorisant ainsi la persistance des bactéries dans l'environnement, d'autant plus que les pratiques de désinfection sont inadéquates pour le contrôle du développement des biofilms [37].

b. Adhésion aux cellules épithéliales humaines :

A.baumannii est capable de coloniser la peau, en réalisant une adhérence aux cellules hôtes qui est la première étape essentielle dans la colonisation. Plusieurs études ont montré sa capacité à adhérer aux cellules épithéliales [38].

A.baumannii peut adhérer et se répliquer sur la couche cornée jusqu'à 72 heures sans envahir l'épiderme et sans induire une forte réponse inflammatoire [38]. Chez l' A.baumannii, la protéine associée au biofilm (BAP) joue comme pour les surfaces abiotiques un rôle important dans l'adhésion aux cellules épithéliales, les protégeant ainsi de la phagocytose en affectant l'hydrophobicité de la surface cellulaire. Plusieurs études ont démontré qu'une désinfection du corps entier à base de la chlorhexidine permettrait une éradication complète de l'A.baumannii de la surface cutanée [38,39].

c. Croissance dans des conditions limitées en fer :

Le fer est un micronutriment qui est étroitement lié à des biomolécules telles que l'hème. Par conséquent, le système d'acquisition de fer est un facteur important de virulence des pathogènes. A.baumannii sécrète une variété de substances impliquées dans l'acquisition du fer, y compris le sidérophore acinetobactin qui est un agent chélateur du fer à affinité élevée qui peut rivaliser avec les cellules hôtes [40]. Par conséquent, A.baumannii peut croître dans des conditions très limitées en fer ce qui favorise la colonisation de l'hôte.

6. Les infections à A.baumannii :

Un nombre limité d'Acinetobacter semble être impliqué en pathologie humaine, en particulier les espèces A.baumannii, A.pittii et A.nosocomialis.

D'autres espèces sont rarement isolées chez les patients, il s'agit d'*A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, ou encore d'*A. lwoffii*, mais leur rôle pathogène est discuté [22].

6.1. Les infections communautaires :

Les infections dues à *A. baumannii* sont le plus souvent nosocomiales, rarement communautaires. Celles-ci sont le plus souvent des pneumonies survenant en zone tropicale (Asie et Australie), à la saison des pluies et chez des patients présentant un éthyisme chronique. Un cas de méningite communautaire à *A. baumannii* a été rapporté en Afrique du Sud [22,41].

A. baumannii fait parti des premiers agents isolés lors des infections en zone de guerre et en cas de catastrophe naturelle mais il est encore difficile d'expliquer l'origine de cette forte prévalence [41].

6.2. Les infections nosocomiales :

L'*A. baumannii* a été reconnu depuis les années 1980 comme un agent responsable d'infections reliées aux soins et cette bactérie a un impact majeur grandissant en terme de santé publique vu la progression rapide des souches résistantes ainsi que l'acquisition continue de mécanismes additionnels de résistance [24 ,42].

Les facteurs de risque prédisposant à l'infection/colonisation à *A. baumannii* ont été étudiés par plusieurs scientifiques, ceux qui sont le plus rapportés sont [43,44] :

- La contamination de l'environnement par le micro-organisme.
- L'hospitalisation en service de réanimation, une hospitalisation prolongée, une intervention chirurgicale lourde (neurologique, cardiaque, pulmonaire ...).
- La gravité de la pathologie sous-jacente, un âge avancé plus de 50 ans, prématurité, affection pulmonaire chronique, procédures invasives, la ventilation artificielle.
- La pression de sélection des antibiotiques.

L'*A. baumannii* a été impliqué dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique, les bactériémies associées à des cathéters, les infections urinaires, les méningites suite à des dérivations du LCR et les infections post traumatiques [45].

La mortalité due à ces infections varie selon les études de 16% à 43 %, et l'étude menée par le Center of Disease Control [CDC] étudiant la mortalité liée aux infections à A.baumannii a montré que l'A.baumannii était responsable d'une augmentation de la mortalité [46].

Les facteurs de l'évolution mortelle sont la sévérité des marqueurs de la maladie comme le choc septique dès le début de l'infection , un score d'APACHE II élevé et la présence d'une maladie sous jacente grave [21]. Il est important de noter qu'il existe un portage de la peau humaine, des voies respiratoires et au niveau du système digestif, et il est parfois difficile de distinguer le portage de l'infection [47].

7. Diagnostic biologique de l'A.baumannii :

L'Acinetobacter est facilement isolé sur des milieux de culture standard, mais la différenciation des espèces basée sur le phénotype seul est difficile, conduisant à l'appellation du complexe A.calcoaceticus– A.baumannii [24].

L'identification est basée sur les caractères morphologiques, culturels et biochimiques par les méthodes automatisées ou par galeries API NE pour les Bacilles à Gram négatif non fermentaires.

Des méthodes récentes basées sur la spectrométrie de masse ou des méthodes moléculaires par PCR permettent d'identifier rapidement les mécanismes de résistance aux antimicrobiens et préciser les clones spécifiques des espèces d'Acinetobacter et peuvent permettre la sélection rapide d'un traitement approprié et la mise en oeuvre des efforts ciblés de lutte contre les infections [48].

8. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

8.1. Classification des principaux antibiotiques actifs sur A.Baumannii :

Le tableau [V] résume les molécules antibiotiques les plus actives sur l'A.Baumannii ,leurs familles et leurs modes d'action(Figure 26).

Tableau V: Classification des antibiotiques actifs sur A.baumannii:[49]

Antibiotiques	Familles	Mode d'action
- Ticarcilline	Bêtalactamines Carboxypenicillies	Les bêtalactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne
- Aztréonam	Monobactame	
- Céftazidime	Céphalosporines de 3ème génération	
- Imipénème	Betalactamine carbapénèmes	
- Gentamicine - Amikacine	Aminosides	Ils inhibent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome. Ils sont bactéricides
-Colistine	Polymyxine B	Agit au niveau des membranes bactériennes entraînant l'éclatement de la bactérie
-Ciprofloxacine	Quinolone de 2ème génération ou fluoroquinolones	Inhibe la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe (ADN-ADN gyrase) et empêche la réplication et la transcription de l'ADN bactérien
-Rifampicine	Rifamycines	Agit par inhibition de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymérase

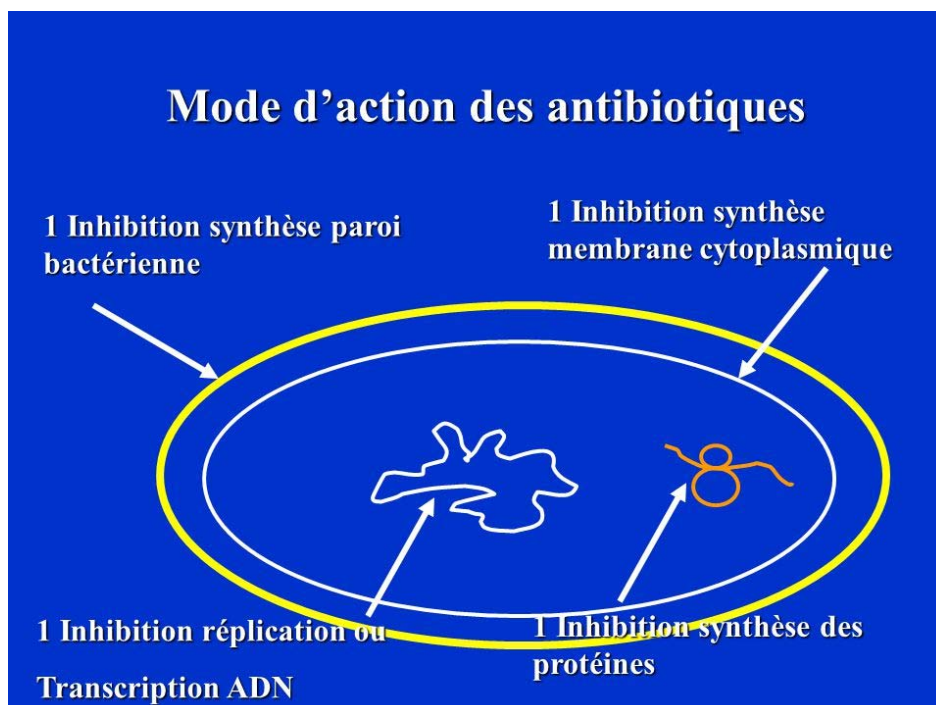


Figure 25 : Mode d'action des antibiotiques

8.2. Mécanismes de résistance d'A.baumannii aux antibiotiques :

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance naturelle et la résistance acquise. La résistance naturelle (ou intrinsèque) est présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité [glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc] [50].

A l'inverse, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches [50]. Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance :

- La modification de la cible de l'antibiotique : La bactérie parvient à modifier la partie d'elle-même où intervient l'antibiotique de telle sorte qu'elle continue à fonctionner, à vivre sans être reconnue par l'antibiotique.
- L'imperméabilité : Pour pénétrer dans la bactérie, l'antibiotique «triche» et utilise les canaux empruntés par d'autres molécules. La bactérie modifie alors sa perméabilité de telle sorte que l'antibiotique pénètre beaucoup plus lentement.
- L'efflux des antibiotiques : Certaines bactéries ont alors développé un système de pompe qui rejette les molécules d'antibiotique qui entrent.
- La production d'une enzyme : Le moyen le plus efficace est la destruction de l'antibiotique par des enzymes que la bactérie produit, Mais cela n'est pas toujours possible. Ainsi, on n'a pas encore trouvé de bactéries capables de produire des enzymes susceptibles de détruire par exemple les quinolones et les oxazolidinones.

Le motif commun à ces différents mécanismes de résistance est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible [51].

RÉSISTANCE DE LA BACTÉRIE À L'ANTIBIOTIQUE

Mécanismes

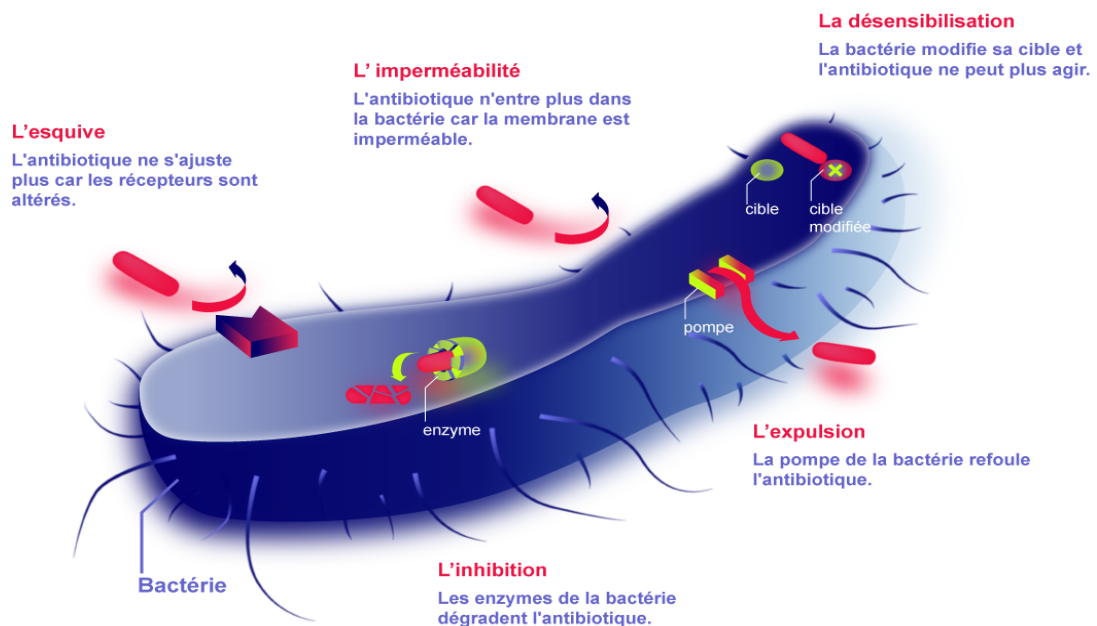


Figure 26 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques [52].

8.3. Résistance naturelle :

Naturellement *A. baumannii* est résistant à de nombreux antibiotiques, aminopénicillines, céphalosporines de 1ère et 2ème génération, aztréonam, ertapénème, triméthoprime, fosfomycine et furanes[53,54]. Cette résistance naturelle est due à deux bêta-lactamases, AmpC, (une céphalosporinase non inductible) et OXA-51/69 (une oxacillinase) associées à des porines de la membrane externe qui sont peu nombreuses et de petite taille, lui conférant une faible perméabilité aux antibiotiques (le coefficient de perméabilité aux céphalosporines de *A. baumannii* est 2 à 7 fois plus faible que chez *P.aeruginosa*). Ceci se combine avec une expression à bas niveau de système d'efflux actifs[55,56]

8.4. Résistance acquise :

A. baumannii a su s'adapter au cours du temps pour devenir une bactérie redoutable par ses capacités de persistance en milieu difficile, ses caractéristiques épidémiogènes et sa multi-résistance aux antibiotiques.

En matière de résistance, elle a su utiliser une variété de mécanismes associant mutations, acquisition de séquences d'insertion jouant le rôle de promoteur de gènes silencieux ou acquisition de gènes de résistance à partir d'espèces plus ou moins proches sous la forme de plasmides, transposons ou cassettes d'intégrons [57].

a. La multirésistance aux antibiotiques :

La prise en charge des infections à A.baumannii est difficile en raison de sa capacité à acquérir la multirésistance, laissant seulement quelques antibiotiques à utiliser. En effet, A.baumannii combine l'acquisition des gènes de résistance et la surexpression de pompes d'efflux pour survivre dans les milieux hospitaliers [58] .

La multirésistance aux antibiotiques est normalement définie comme la résistance aux agents antimicrobiens d'au moins trois classes différentes, cependant pour l'A.baumannii la multirésistance est définie par une résistance touchant la Ceftazidime et/ou l'Imipénème avec une résistance touchant les autres familles d'antibiotiques notamment les Aminosides et les Fluoroquinolones [58].

On parle d'une souche d'A.baumannii Ultra résistante [Extensive-Drug Resistant] quand elle est résistante à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux molécules. Une souche est dite pan résistante quand elle est résistante à presque tous les antibiotiques commercialisés y compris toutes les Carbapénèmes, les Céphalosporines, l'Aztréonam, les Aminosides et la Ciprofloxacine [59].

b. Résistance aux bêtalactamines :

Les bêtalactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance. Ils présentent une analogie structurale avec l'acyl-D-alanyl-D-alanine précurseur du peptidoglycane. Elles se fixent donc de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline[PLP] [28].

La résistance de A.baumannii aux bêtalactamines peut être due à la production de Pénicillinases (TEM1, TEM2, CARB5) et /ou de Céphalosporinases. A ce propos, il a été défini quatre type de résistance aux bêtalactamines (Tableau VI)[60] :

- **Phénotype I** : souche sauvage, sensible à la ticarcilline et aux céphalosporines de 3ème génération, résistante aux Aminopénicillines et aux Céphalosporines de 1ère et 2ème génération par production d'une céphalosporinase chromosomique non inductible.
- **Phénotype II** : souche sensible aux céphalosporines de 3ème génération, résistante à la Ticarcilline par production de pénicillinase plasmidique.
- **Phénotype III** : souche sensible ou intermédiaire à la Ticarcilline, sensible à l'imipénème et l'association piperacilline+tazobactam, résistante aux céphalosporines de 3ème génération par hyperproduction de la céphalosporinase plasmidique.
- **Phénotype IV** : souche résistante à toutes les bêtalactamines, excepté à l'imipénème, par production d'une pénicillinase et l'hyperproduction de la céphalosporinase.
- **Phénotype V** : souche résistante à toutes les bêtalactamines, y compris l'imipénème, par production d'une pénicillinase, et l'hyperproduction de la céphalosporinase et la production de la carbapénémase.
- **Phénotype VI** : A.baumannii produit une enzyme (béta-lactamase à spectre élargi, ou BLSE, de type VEB-1) qui la rend résistante à toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'imipénème .

Tableau VI: Phénotypes de résistance d'Acinetobacter baumannii vis-à-vis des bêta-lactamines.

Antibiotiques	Phénotype 1 «sauvage»	Phénotype 2 pénicilline	Phénotype 3 céphalosporine	Phénotype 4 2 + 3	Phénotype 5 carbapénèmes R	Phénotype 6 BLSE*
Ampicilline	S/I/R	R	R	R	R	R
Amoxi-clavulanate	S/I/R	S/I/R	R	R	R	I/R
Ticarcilline	S	R	S/I	R	R	R
Ticar-clavulanate	S	S/I/R	S/I	R	R	I/R
Pipéracilline	S	R	R	R	R	R
Pipéra-tazobactam	S	S/I/R	S/I	I/R	R	I/R
Céfotaxime	S	S	R	R	R	R
Ceftazidime	S	S	I/R	I/R	R	R
Céfépime	S	S	I/R	I/R	R	R
Imipénème	S	S	S	S	I/R	S
Meropenem	S	S	S	S	I/R	S
Aztreonam	S/I	S/I	R	R	I/R	R

*BLSE: bêta-lactamase à spectre étendu.

c. Résistance acquise aux carbapénèmes :

L'imipénème, ou encore le Méropénème sont commercialisés depuis plus de 15 ans et restent souvent comme dernier recours thérapeutique, ils étaient considérés comme traitement de choix des infections à A.baumannii. Cependant cette place est mise en cause, suite à la découverte d'enzymes nouvelles, dont la plupart sont transférables [61]. Les métallo Bêtalactamases donnent une résistance élevée aux carbapénèmes ainsi qu'à toutes les autres Bêtalactamines à l'exception de l'Aztréonam [61]. Elles posent un réel problème de santé publique comme le NDM-1 par leur grande capacité de dissémination [62].

Chez A.baumannii, les carbapénémases sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce [oxacillinases de types OXA23, OXA40, OXA 58]. Cette résistance aux carbapénèmes associe souvent la production de carbapénémases à une imperméabilité membranaire expliquant le haut niveau de résistance aux antibiotiques [63].

d. Résistance aux aminosides :

Comme chez les autres bacilles à Gram négatif, la résistance aux aminosides est essentiellement liée à la production d'enzymes inactivatrices. Les gènes codant pour ces enzymes

sont présents sur des plasmides, des transposons ou des cassettes au sein d'intégrons, facilitant leur rapide dissémination [64].

Les *Acinetobacter* produisent fréquemment plusieurs enzymes parmi les acétylases, les adénylases et les phosphotransférases : en effet 75 % des souches produisent au moins deux types d'enzymes. Plus récemment, des méthylations de l'ARNr 16S par des méthylases, les ARNr 16S méthylases (ArmA et RmtA), ont été décrites chez des souches d'*A. baumannii* isolées à travers le monde [65–66]. Les gènes codant pour ces méthylases sont portés par un plasmide et sont associés au transposon Tn1548. Ce mécanisme confère une résistance de haut niveau à tous les aminoglycosides utilisés en thérapeutique.

Enfin, la résistance aux aminosides est également associée à des mécanismes d'efflux impliquant la pompe AdeABC et la pompe AbeM [57].

e. Résistance aux fluoroquinolones :

La résistance aux fluoroquinolones est due à la présence de mutations ponctuelles au niveau des gènes chromosomiques (*gyrA*, *parC*) codant pour des enzymes (DNA-gyrase, topoisomérase IV) impliquées dans la réplication et la synthèse des acides nucléiques [67]. Ces mutations entraînent une diminution de l'affinité des quinolones pour le complexe DNA-enzyme. Ce type de résistance qui est entièrement croisée entre les différentes fluoroquinolones, était virtuellement inexistant chez *A.baumannii* dans les années 1980 mais atteint maintenant des taux élevés de l'ordre de 50–70%[68]. Une résistance aux fluoroquinolones par efflux membranaire actif a aussi été décrite mais son impact clinique n'est pas clairement démontré.[67]. Actuellement, le problème de résistance plasmidique (gènes *qnr*) est de plus en plus préoccupant.

f. Résistance à la colistine :

La résistance aux polymyxines reste rare mais elle augmente avec l'utilisation croissante de cet antibiotique. La colistine est un agent antimicrobien cationique amphiphile qui interagit avec le composant de lipide A des lipopolysaccharides de la membrane externe (LPS), et

provoque ainsi la mort cellulaire en les perturbant [69]. Les mécanismes de résistance qui ont été récemment décrits impliquent la modification de la membrane externe des lipopolysaccharides [70,71].

8.5. Les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques :

a. La résistance chromosomique :

La résistance chromosomique compte pour au moins 5% de la résistance rencontrée en clinique. Elle est souvent stable et tire son origine soit d'un gène de résistance (ex : ampC) ou de mutations ponctuelles dans un gène bactérien qui altèrent la cible d'un antibiotique [72]. Cette résistance, bien que de support chromosomique, n'est pas figée :

- Des enzymes AmpC présentant des modifications structurales, par mutations ou délétions de nucléotides, ont été décrites [72].
- Ces enzymes peuvent être hyperproduites, par modification de leur régulation [73].
- Après mobilité, les gènes codant pour ces enzymes ont également été observés sur des plasmides : AmpC plasmidique [74].

b. La résistance extra-chromosomique :

b.1. Les séquences d'insertion :

Les séquences d'insertion (IS) sont la forme la plus simple d'un élément transposable, généralement de taille inférieure à 2,5kb, capables de se déplacer de façon autonome dans les génomes microbiens et ne codent que pour leur propre transposition. Ces structures sont très répandues dans le genre Acinetobacter [75].

Elles ne constituent pas elles-mêmes un support de la résistance aux antibiotiques mais sont susceptibles d'interférer dans la régulation de certains mécanismes qui y sont impliqués. ISAbal est une séquence d'insertion qui apporte une séquence promotrice importante et donc une surexpression de certains gènes intrinsèques (blaADC et blaOXA-51-like) ou acquis (blaOXA-23-like) d'A. baumannii [76].

ISAbal pourrait également être responsable de la mobilité du gène OXA-23 en s'insérant sur les deux côtés du gène au sein du transposon composite Tn2006, ou en une seule copie située en amont ou en aval du gène au sein du transposon Tn2008 [66]. ISAbal2, ISAbal3, IS18, et ISAbal825 pourraient également fournir de forts promoteurs pour blaOXA-58-like [77] alors qu'une seule copie d'ISAbal4 associée au gène blaOXA-23 au sein du transposon Tn2007 peut également être responsable de la surexpression et pourrait permettre la mobilisation du gène [66]. Une analyse de séquence de l'environnement génétique de blaNDM-1 chez une souche d'A. baumannii isolée en Allemagne a révélé la localisation chromosomique de blaNDM-1 de 10.5 kb flanquée entre deux copies d'ISAbal125 [78].

De plus, ISAbal825 et ISAbal125 ont été trouvés responsables de la réduction de la sensibilité aux carbapénèmes par inactivation du gène carO, gène codant pour un canal Protéique de la membrane externe associée à l'afflux des carbapénèmes chez A.baumannii [78].

b.2. Les transposons :

Ils représentent un autre support génétique de la résistance. C'est un élément génétique mobile, formé d'une séquence d'ADN sans existence autonome stable, mais cette séquence est capable de promouvoir sa propre translocation grâce à la présence d'un gène codant pour une transposase. L'intégration d'un transposon est réalisée soit sur un plasmide, soit sur le chromosome, le plus souvent dans une région riche en AT. Les plus célèbres transposons sont les transposons composés, Tn5, Tn9 et Tn10, ils ont acquis leur notoriété pour les gènes de résistance aux antibiotiques qu'ils portent et ont été retrouvés sur les plasmides de plusieurs souches cliniques. [78].

b.3. Les intégrons :

Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Ces dernières sont des éléments mobiles capables de s'intégrer ou de s'exciser par un mécanisme de recombinaison, spécifique de site, lié à l'intégrase. A la différence des plasmides, les intégrons sont incapables d'autoréplication. Ils sont obligatoirement portés sur un réplicon

de nature chromosomique ou plasmidique. De même, ils sont différents des transposons par l'absence de gènes codant pour une recombinase au sein des cassettes, également dépourvus de séquences inversées répétées à leurs extrémités.[79].

9. Traitement :

Le traitement des infections à *A. baumannii* est de plus en plus difficile, car *A. baumannii* est intrinsèquement résistant à de multiples antibiotiques et a la capacité d'acquérir facilement et rapidement de nouvelles résistances aux antibiotiques [80,81]. Certaines infections avec ces souches de *A. baumannii* ultra résistantes sont de réelles impasses thérapeutiques car aucun antibiotique disponible ne peut être utilisé pour les traiter [82].

Malheureusement, Il n'existe pas de consensus de traitements des infections à *A. baumannii* car aucune étude prospective contrôlée ou essais clinique concernant le traitement des infections à *A. baumannii* n'a jamais été réalisé. Les options thérapeutiques disponibles actuellement sont donc basées sur les études rétrospectives, les études observationnelles, les petites séries de cas, les données in vitro et des modèles animales[83].

Les pénicillines et les céphalosporines antipseudomonas ne sont pas efficaces dans le traitement des infections grave à *A. baumannii*. Même si les isolats sont considérés comme sensibles selon les tests in vitro, leurs valeurs de CMI sont habituellement proches de concentrations critiques in vivo [83].

Les fluoroquinolones sont restés actifs contre les souches sporadiques d'*A. baumannii* mais les épidémies des infections à *A. baumannii* résistant aux fluoroquinolones sont rependue dans le monde entier, limitant l'intérêt de ces médicaments dans le traitement des infections à *A.baumannii* [83].

Les aminosides, en particulier tobramycine et l'amikacine, conservent souvent leur activité contre les isolats d'*A. Baumannii*; cependant, ces composés sont rarement utilisés seuls et sont plus souvent utilisés en combinaison avec un bêta-lactamine, comme la pipéracilline, ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam ou l'imipénème [83,84].

Les carbapénèmes demeurent le traitement de choix de ces infections si les isolats conservent leur sensibilité à cette classe d'antibiotiques. Le programme de surveillance et de collecte des informations annuelles sur les tests de sensibilité au méropénème (MYSTIC) a montré que le méropénème est plus actif que l'imipénème dans le traitement d'une infection à *Acinetobacter* multirésistant. Mais Le résultat inverse a été rapporté en Grèce. Les pompes à efflux peuvent affecter plus le méropénème que l'imipénème, tandis que les bêta-lactamases hydrolysent plus l'imipénème que le méropénème [85].

La sensibilité à l'imipénème ne prédit pas celle de méropénème ou vice versa[86] ,malheureusement, les isolats d'*Acinetobacter* résistants aux carbapénèmes sont de plus en plus fréquemment rapportés dans le monde entier[83,84,87].

Les inhibiteurs de bêta-lactamase en particulier sulbactam, ont une activité intrinsèque contre les souches d'*Acinetobacter*. La combinaison de l'ampicilline avec le sulbactam n'augmente pas l'activité ou la synergie de ces deux médicaments [87].

La monothérapie avec le sulbactam n'est pas recommandée pour les infections sévères à *Acinetobacter*. Cependant, Wood et al ont montré l'efficacité de sulbactam dans le traitement de 14 patients souffrant de pneumopathies acquise sous ventilation assistée à *Acinetobacter* multirésistant, ils n'ont aucune différence entre les résultats cliniques des patients traités par le sulbactam et 63 patients ayant reçu l'imipénème [88].

Levin et al ont rapporté un taux de guérison de 67% en utilisant l'ampicilline-sulbactam dans le traitement des infections à *Acinetobacter* résistant aux carbapénèmes, mais une bonne évolution clinique des patients étaient associés à la faible gravité des maladies [83,84,87 ,89].

La rifampicine reste active sur près de la moitié des souches d'*Acinetobacter* avec une activité bactéricide, y compris sur les souches résistantes aux carbapénèmes mais elle sera toujours utilisée en association avec un autre antibiotique [90].

La tigécycline, quant à elle, est un dérivé de la Minocycline qui a prouvé son efficacité sur l'*A.baumannii* in vitro lors de plusieurs études avec une CMI intéressante mais peu d'études ont

exploré son activité in vivo car cet antibiotique est dans la majorité des cas utilisé en association avec d'autres molécules [91,92].

La colistine methansulfonate est une pro drogue qui est administrée par voie intraveineuse et qui se transforme au niveau du sang en molécule active, le sulfate de colistine. C'est actuellement un des traitements de dernier recours des infections à *A.baumannii* multirésistants y compris aux Carbapénèmes seule ou en association avec d'autres antibiotiques comme la Tigécycline, l'Ampicilline–Sulbactam, la Rifampicine et les Carbapénèmes [71,93].

La colistine peut aussi être administrée sans risque par inhalation chez des patients souffrant de pneumopathie nosocomiale ou bien en intrathécal chez des patients atteints de méningite. Une meilleure compréhension des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la colistine est une urgence afin de déterminer les schémas posologiques optimaux que ce soit en monothérapie ou en association [94].

Des nouveaux peptides antimicrobiens dans le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* résistant à la colistine ont été instaurés, ces nouveaux peptides antimicrobiens qui ont montré une bonne activité in vitro contre *A. baumannii* résistant à la colistine sont explorés en tant que traitement de ces infections. Vila–Farres et al. ont montré que parmi les 15 peptides antimicrobiens testés, la mélittine, l'indolicidine et le mastoparan ont montré une bonne activité contre *A. baumannii* sensible et résistant à la colistine [95].

II. Épidémiologie de l'A.baumannii à l'HMA entre 2012 et 2017 :

1. Répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées :

Au cours de la période d'étude, les souches d'*A.baumannii* ont représenté 3.75% de l'ensemble des bactéries isolées au sein du laboratoire de l'HMA. Ce taux reste relativement bas par rapport de celui rapporté par une étude menée au CHU de Marrakech réalisée en 2015 qui

est de 7% , au CHU de Rabat en 2017 avec un taux de 6.94% et au CHU de Fès avec un taux de 5.8% en 2015 (Tableau VII) [97,100,102].

Cependant, ce pourcentage reste élevé par rapport à celui rapporté par une étude faite à l'HMMI de Meknès en 2017 qui est de 1.71% et en Algérie en 2016 avec un taux de 1.67%(Tableau VII) [96,101].

Les taux les plus élevés sont rapportés au Pakistan en 2016 avec un taux de 15.3%, et en Iran avec un taux de 24.2% par une étude réalisée en 2016(Tableau VII) [98,99].

Tableau VII : Comparaison de la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées

	HMM Meknès 2017 [96]	CHU Marrakech 2015 [97]	IRAN 2016 [98]	Pakistan 2016 [99]	Rabat 2017 [100]	Algérie 2016 [101]	CHU FES 2015 [102]	Notre étude
Taux de l'A.baumannii	1.71%	7%	24.2%	15.3%	6.94%	1.67%	5.8%	3.75%

Cette variabilité géographique dans la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées entre les villes et les pays est liée aux différences de l'usage des antibiotiques, aux politiques de contrôle des infections mais surtout aux pratiques d'hygiène et de désinfection.

2. Répartition des isolats d'A.baumannii selon le sexe :

Les infections à A.baumannii ont été plus fréquentes chez la population masculine que féminine avec un sexe ratio de 2.33 Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales, maghrébines et internationales (Tableau VIII) [96, 97, 99, 100, 106,107].

La prédominance masculine peut être expliquée par le constat que l'A.baumannii est souvent associé à des conditions sous-jacentes comme le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète ainsi que d'autres pneumopathies chroniques [108].

Tableau VIII: Comparaison du sexe ratio

	HMM Meknès 2017 [96]	CHU Marrakech 2015 [97]	Rabat 2017 [100]	Tunisie 2017 [106]	Polande 2016 [107]	Pakistan 2016 [99]	Notre étude
Sexe Ratio	2.07	1.70	1.87	1.77	1.90	1.30	2.33

3. Répartition des isolats d'A.baumannii selon les services hospitaliers :

Les souches d'A.baumannii isolées provenaient en grande proportion (66%) chez des patients hospitalisés dans le service de réanimation. Ces résultats rejoignent les données de la littérature étant donné que la réanimation est toujours le service le plus pourvoyeur d'infection à A.baumannii mais avec des taux variables.

Le taux retrouvé dans cette étude est proche de celui rapporté au CHU de Marrakech en 2015 (62%) et de celui de l'Inde en 2016 (68.1%) [97,110] , mais reste supérieur de celui rapporté au CHU de Rabat (2017) ,en Grèce (2016) et à l'Espagne(2014) où le taux était respectivement de (54.9%),(54%),(43.9%)(Tableau IX)[100 ,109,111].

Tableau IX:Comparaison de répartition de l'A.baumannii selon les services hospitaliers

	CHU Marrakech 2015 [97]	Rabat 2017 [100]	FES 2015 [102]	Grèce 2016 [109]	Inde 2016 [100]	Espagne 2014 [111]	Notreétude
Reanimation	62%	54,90%	82%	54,00%	68,10%	43.9%	66%
services M	20%	36,70%	12%	27,50%	8,50%	30.9%	3,70%
services Ch	18%	8,40%	6%	18,50%	23,40%	21.1%	5,30%

Les patients au niveau des services de réanimation présentent un risque de développer une infection à A.baumannii plus élevé, ce qui est expliqué par la sévérité des pathologies sous-jacentes, l'hospitalisation prolongée, le recours à une antibiothérapie à large spectre et l'utilisation de multiples procédures invasives notamment l'intubation, la sonde vésicale, les cathéters centraux [111].

Les services chirurgicaux ont représenté dans cette étude 5.3% de provenance des isolats d'A.baumannii. Des études nationales menées à Marrakech et à Fès classent les services chirurgicaux en 3^{ème} position après les services de médecine [97,102].

4. Répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements :

Les prélèvements distaux protégés ont représenté le principal site d'isolement de l'A.baumannii (54%). Ce résultat rejoint plusieurs études qui rapportent une prédominance des A.baumannii au niveau des PDP, avec des taux similaires ou inférieur au notre. 33% au CHU de Marrakech en 2015, 44% à Rabat en 2017, 28% en Inde en 2015 [97,100,110]. A l'inverse d'une étude qui a été faite à l'HMMI de Meknès où elle rapporte que le principal site d'isolement de l'A.baumannii est au niveau des ECBU avec un taux de 42.5% (Tableau X) [96].

Tableau X : Comparaison de répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements

	CHU Marrakech 2015 [97]	HMM Meknès 2017 [96]	Rabat 2017 [100]	Pakistan 2016 [99]	Inde 2016 [110]	Notre étude
PDP	33%	7,50%	44,67%	28%	-	54%
ECBU	15%	42,50%	12%	0,60%	12,70%	21%
Pus	14%	20%	21,47%	4,20%	27,60%	8%
Hemocultures	14%	2,50%	14,15%	11,60%	2,10%	6%

Les urines comme site d'isolement de l'A.baumannii venaient en deuxième position (21%) suivis par les prélèvements de pus et les hémocultures, ce positionnement rejoint celui rapporté par une étude faite au CHU de Marrakech en 2015 [97].

Les infections à *Acinetobacter spp* sont généralement impliquées dans les sites anatomiques ayant une forte teneur en fluides se manifestant par une pneumonie, bactériémie, infection des voies urinaires, méningite et l'infection des plaies [112].

Plusieurs études ont montré que la fréquence élevée des pneumopathies à *A.baumannii* est associées à la ventilation mécanique, ce qui entraîne les séjours prolongés dans les services

de réanimation, l'acquisition rapide de résistance aux antibiotiques couramment utilisés et une mortalité élevée qui varie de 45,6 à 84,3 % selon les auteurs [112,113].

5. Répartition des souches d'A.baumannii selon le site infectieux :

Les principales infections causées par l'A.baumannii isolées dans l'hôpital étaient les pneumopathies (56%) suivies par les infections urinaires (22%). Cependant une étude menée à Meknès en 2017 rapporte des résultats différents aux nôtres dont elle note la prédominance des infections urinaires avec un taux de 50% [96] [Tableau XI].

Tableau XI : comparaison de la répartition d'A.baumannii en fonction du site infectieux

Sites infectieux	HMM Meknès 2017 [96]	Notre étude
Pneumopathies	20%	56%
Infections urinaires	50%	22%
Bactériémies	2.5%	13%
Infections suppurées	27.5%	9%

Ces constats sont expliqués par le fait que l'infection à A. baumannii est une infection nosocomiale par excellence qui sévit surtout en réanimation, et les pneumonies sont le premier site infectieux atteint par contamination de l'environnement et du matériel utilisé lors de la ventilation mécanique. Les bactériémies, les infections urinaires et les infections suppurées sont également des sites de prédilection des infections nosocomiales en réanimation à cause du recours aux gestes invasifs comme la mise en place de cathéters centraux et sondage. A cela se rajoute, le terrain fragilisé des patients mais surtout la contamination de l'environnement et du matériel utilisé [11 ,111].

III. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A.baumannii à l'Hopital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2012 et 2017 :

1. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii à l'hôpital :

Les résultats en termes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans cette étude sont alarmants. Les taux de résistance sont très élevés pour les bêtalactamines et atteignaient 93% pour la ticarcilline, 96% pour la céfotaxime ,98% pour la céfépime et 87% pour la ceftazidime. Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires aux bêtalactamines avec des taux similaires supérieurs ou inférieurs (Tableau XII).

Tableau XII :Comparaison des taux de résistance à A.baumannii

	CHU Marrakech 2015 [97]	HMM Meknès 2017 [96]	Rabat 2017 [100]	Grèce 2016 [109]	Egypte 2018 [114]	Inde 2016 [110]	Iran 2016 [98]	Notre
TIC	–	87.5%	89%	94,42%	–	–	–	93%
CTX	86%	90%	–	94,26%	100%	–	–	96%
CAZ	82%	85%	86.03%	95%	–	100%	–	87%
FEP	–	85%	86.17%	94,09%	–	90,60%	100%	98%
IMP	78%	72.5%	76.19%	88,95%	100%	100%	100%	84%
GM	71%	77.5%	–%	83,59%	100%	93,75%	–	61%
AN	36%	45%	52.28%	60,28%	100%	96,87%	100%	39%
CIP	82%	77.5%	87.78%	93,33%	95%	96,87%	96%	96%
CS	0%	0	1.7%	2,95%	5%	53,12%	8 %	0%

En effet, l'A.baumannii possède naturellement des mécanismes de résistance aux bêtalactamines notamment l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique auxquels va se rajouter sa capacité à acquérir facilement de la résistance en impliquant plusieurs mécanismes de résistance enzymatique, par efflux et par imperméabilité [115].

Les carbapénèmes anti-pseudomonas (imipénème) restent l'une des options thérapeutiques les plus importantes pour ces infections mais les souches résistantes aux

carbapénèmes sont en augmentation [116]. Dans notre étude, la résistance à l'imipénème était de 84 % dans tout l'hôpital. Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires avec des taux de résistance élevés (Figure28) (Tableau XII) [96,97,98,100,109,110,114].

La résistance aux carbapénèmes chez *A.baumannii* est plus souvent due à l'expression de carbapénémase de type OXA, les carbapénémases de type Metallo-bêtalactamases(MBL) et l'imperméabilité liées à des mutations altérant les porines et l'expression des pompes à efflux [112].

Ces données témoignent l'augmentation inquiétante de résistance à l'imipénème et de l'expression de carbapénémase souvent liés à l'usage exagéré et abusif de cette molécule dans les services cliniques de notre hôpital.

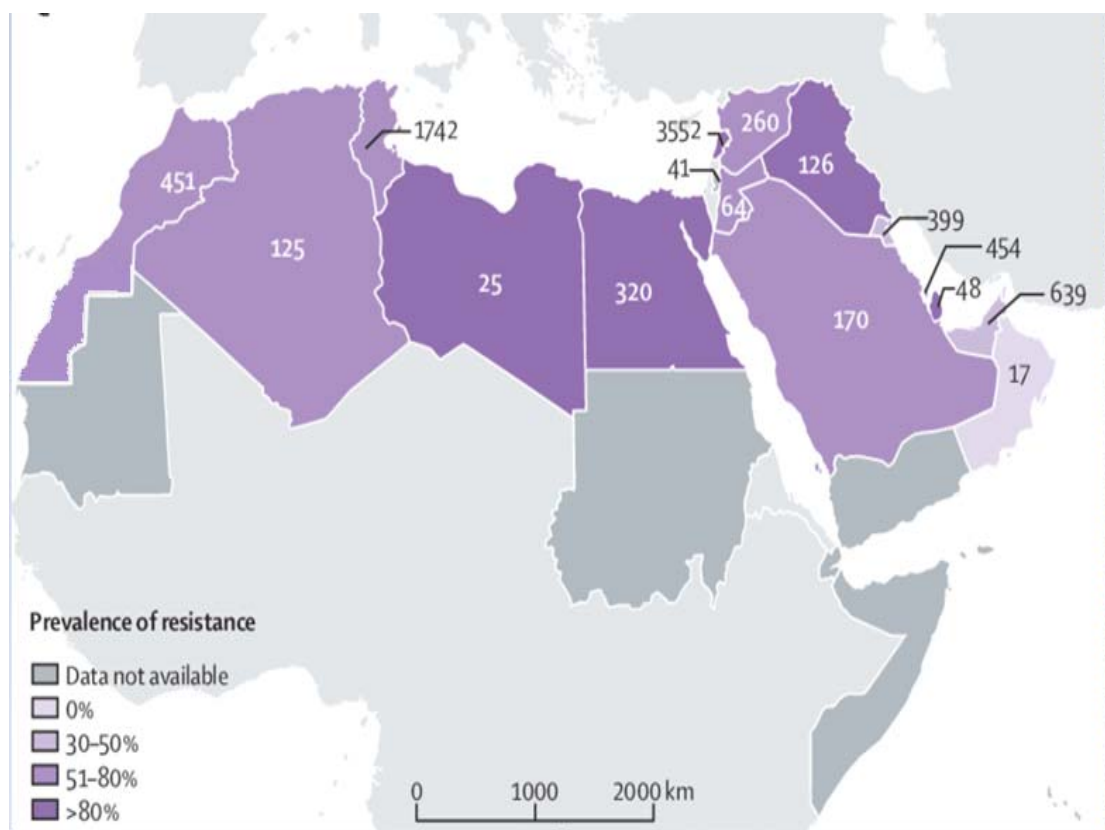


figure 27 : Distribution géographique d'Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes dans les pays de la Ligue arabe entre 2008 et 2016(Les chiffres dans chaque pays représentent les organismes testés dans le pays correspondant) [117].

Parmi les aminosides, l'Amikacine était la plus efficace avec un taux de résistance de 39% contre 61 % pour la Gentamicine. Nos données sont proches à ceux obtenues au CHU de Marrakech en 2015 où la résistance à l'Amikacine, gentamicine étaient de 36% ,71% respectivement [97]. Le taux de résistance le plus élevé était en Egypte en 2018 avec un taux de 100% pour les deux antibiotiques [114].

A noter que la dissémination de la résistance aux aminosides est rapide étant donné que les gènes codant pour les enzymes inactivatrices sont présents sur des plasmides, transposons ou cassettes au niveau des intégrons [70].

Le taux de résistance de ciprofloxacine observé dans notre étude (96%) est comparable à celui rapporté dans la littérature qui varie de 77.5 à 96.87 % [96,97,100,109,110,114].

La prescription de cette molécule dans le traitement des infections à *Acinetobacter* est rare à cause de la résistance élevée à cet antibiotique dans notre institution.

Quant à la colistine qui fait partie de la famille des Polymyxines, et qui est le souvent la seule alternative thérapeutique pour les souches d'*A.baumannii* résistantes aux carbapénèmes. Dans notre étude toutes les souches étudiées ont gardé une sensibilité à cette molécule.Plusieurs études confirment ce résultat mais avec des taux de résistance un peu plus élevés notamment l'étude réalisée au CHU de rabat en 2017 qui rapporte un taux de résistance de 1.7% et En Egypte en 2018 était de 5% [114].Cependant le taux le plus alarmant a été rapporté en Inde en 2015 avec un pourcentage de 53.12% [110].

Une synergie entre la colistine et la rifampicine ou un carbapénème antipseudomonas a été retrouvée dans certaines études [116]. Il n'existe pas des recommandations spécifiques relatives à l'association des antibiotiques pour le traitement de ces infections sévères en raison de l'absence des études prospectives comparatives disposant un groupe contrôle [116].

Il existe effectivement une grande variabilité dans les taux de résistance aux antibiotiques entre les pays voire même entre les régions. Ce constat peut être expliqué partiellement par les différences entre la taille des populations ainsi que les différences de prévalence de l'infection à *A.baumannii* et l'existence, ou pas, de données nationales de

surveillance de l'Acinetobacter. Cette diversité reste surtout liée aux politiques d'utilisation des antibiotiques et aux pratiques d'hygiène au niveau de chaque structure hospitalière [106].

2. Profil des souches multi – résistantes d'A.baumannii isolés à l'hôpital :

Les souches ABMR ont représenté 84% des souches A.baumannii isolées dans notre étude. La fréquence rapportée par une étude menée au CHU de Marrakech était de 78% , à l'Hôpital Militaire de Meknès les souches ABMR ont constitué la moitié des souches A.baumannii isolées. Le taux le plus bas était en France en 2014 avec 2.43%. (Tableau XII) [96,97,110,116,118,119]

Tableau XIII: Comparaison des taux d'ABMR

	CHU Marrakech 2015 [96]	HM de Meknes 2017 [97]	Egypte 2015 [116]	Nepal 2015 [118]	Inde 2015 [110]	France 2014 [119]	Notre Etude
Taux d'ABMR	78%	50%	24%	25%	76.7%	2.43%	84%

A.baumannii fait partie du groupe des bactéries BMR (Bactéries multirésistantes) classées par l'Organisation Mondiale de la Santé comme les plus inquiétantes sur le plan de la résistance aux antibiotiques dans la catégorie critique qui comporte acinetobacter baumannii, pseudomonas aeruginosa, enterobactéries productrices de BLSE.[120].

Plusieurs facteurs peuvent intervenir pour favoriser l'émergence de ces souches leur dissémination à savoir : l'importance du réservoir hospitalier, l'importance de la contamination après les soins chez les patients infectés ou porteurs, l'évolution souvent par bouffées épidémiques, les mauvaises pratiques d'hygiène et la pression de sélection des antibiotiques.

3. Profil de résistance des isolats d'A.baumannii en réanimation :

Dans notre étude la majorité des souches étaient résistantes aux bêta-lactamines allant de 96% au 98% .Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires avec des taux de résistance élevé aux bêtalactamines (Tableau 14)[96,97,98,109] .

Quant aux carbapénèmes, le pourcentage d'isolement des souches résistantes est élevé en atteignant 85% en réanimation. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature (Tableau XIV)[96,97,109]

La résistance à l'amikacine dans notre étude était de 48%, ce taux est relativement élevé par rapport de celui de CHU de Marrakech (36%) .Le taux le plus élevé est celui rapporté par une étude en Iran (100%) [96,98] . Le taux de résistance à la ciprofloxacine rapporté dans cette étude est de 98%. Ce taux est proche de celui rapporté par des études nationales et internationales (Tableau XIV) .

La résistance à la colistine était de 0% . Nos résultats concordent avec les données de la littérature. Plusieurs études ont rapporté que la majorité des souches gardent une sensibilité pour la colistine. La fréquence rapportée par une étude menée au CHU de Marrakech et à Meknès étaient similaires (0%) [96,97]. D'autres études notent des pourcentages de résistance à la colistine plus élevés en milieu de réanimation (3.4%) en Grèce et (16%) en Iran (Tableau XIV)[109,98] .

Tableau XIV : Comparaison des taux de résistances à l'A.Baumannii en réanimation

	CHU Marrakech 2015 [96]	Meknès 2017 [97]	Iran 2016 [98]	Grèce 2016 [109]	Notre étude
TIC	-	100%	-	97.6%	98%
CTX	-	100%	-	98.6%	98%
CAZ	95%	100%	-	97.8%	96%
FEP	95%	100%	100%	97.8	98%
IMP	92%	100%	76%	-	85%
GM	82%	100%	-	88.6%	65%
AN	36%	78%	100%	62%	48%
CIP	92%	100%	96%	96.8%	98%
CS	0%	0%	16%	3.4%	0%

4. Profil de résistance aux antibiotiques de l'A.baumannii en fonction du site de prélèvement

Les taux de résistance les plus élevés ont été retrouvés chez les souches d'A.baumannii isolées à partir des PDP et des Hémocultures dans notre étude ; ce résultat est confirmé par

l'étude de Marrakech en 2015 ou les souches isolées des PDP sont les plus résistantes aux antibiotiques testés .Ce qui est évidemment expliqué par le fait que ces prélèvements provenaient des services de réanimation qui présentaient les taux de résistance les plus importants pour les raisons citées précédemment(Tableau XV)[96].

Tableau XV : Comparaison des résistances à l'A.baumannii selon les sites infectieux

	Etudes	PDP	URINES	PUS	HEMOCULTURES
CAZ	Chu de Marrakech 2015 [96]	91%	77%	79%	71%
	Notre etude	93%	98%	93%	91%
IMP	Chu de Marrakech 2015 [96]	84%	68%	74%	81%
	Notre etude	76%	79%	87%	81%
AN	Chu de Marrakech 2015 [96]	64%	56%	64%	55%
	Notre etude	29%	26%	67%	72%
CS	Chu de Marrakech 2015 [96]	0%	0%	0%	0%
	Notre etude	0%	0%	0%	0%

IV. RECOMMANDATIONS [116, 121,122] :

Il s'agit des recommandations communes à toutes les infections nosocomiales à germes potentiellement multi-résistants en milieu hospitalier et surtout en réanimation.

1. Prévention

C'est la meilleure méthode d'action pour la lutte contre les infections nosocomiales à *A baumannii*, car elle est moins onéreuse et très efficace, elle agit sur les facteurs extrinsèques prédisposant à ces infections.

1.1. Respect des protocoles de soins :

L'incidence élevée des infections nosocomiales constitue un critère de qualité des soins e, d'autant plus qu'elle est liée aux facteurs extrinsèques comme les manœuvres invasives. Il est, de ce fait, indispensable d'insister sur le respect des procédures lors des différents soins

administrés aux patients le lavage des mains est une procédure qui est de plus en plus négligée en milieu hospitalier comme l'atteste une étude de Bensghir. Par ailleurs Cardoso et al, considèrent cette procédure comme étant la principale et la plus simple arme dont on dispose pour la prévention des infections nosocomiales ; ils estiment que l'alcool éthylique à 70% et la polyvidone iodée à 10% sont les agents les plus efficaces dans l'élimination d'*A. baumannii* au niveau des mains contaminées.

1.2. Désinfection du matériel de ventilation mécanique :

De nombreuses études ont rapporté de broncho-pneumopathies à *A. baumannii* liées à une désinfection incomplète du matériel de ventilation mécanique. Actuellement, les unités de soins intensifs utilisent de plus en plus du matériel à usage unique, ce qui diminue l'incidence de ces infections.

Cependant, pour les services ne disposant pas de matériel à usage unique, une désinfection adéquate telle qu'exigée par le fabricant est nécessaire dans le but de prévenir ces infections.

1.3. Lutte contre la colonisation cutanée et muqueuse :

En dehors d'une situation épidémique, les patients qui présentent les facteurs de risques tels que:

- Une durée de ventilation mécanique supérieure à 20 jours.
- Une durée de cathétérisme veineux centrale supérieure à 20 jours, doivent justifier d'après Padeloup et coll. d'une surveillance de la colonisation par *A. baumannii*. Cette surveillance consiste en des prélèvements nasaux et écouvillonnages rectaux à la fréquence d'une fois par semaine. D'autres sites peuvent faire l'objet de prélèvement, il s'agit du pharynx, le bord cubital, les espaces interdigitaux et le creux axillaire.

1.4. Limitation de l'antibiothérapie empirique a large spectre :

L'antibiothérapie à large spectre est responsable d'une pression de sélection à l'origine de l'émergence de souches d'*A. baumannii* multi résistantes comme l'ont montré certains auteurs.

Il est indispensable dans la majorité des situations d'attendre des résultats de l'antibiogramme pour entamer une antibiothérapie. Les études de Gomez et al, montrent que l'antibiothérapie empirique inadaptée est un facteur pronostique majeur.

Le maintien des principales fonctions (respiratoire, hémodynamique, neurologique) est primordial. D'après A Rodloff, le début d'une antibiothérapie ne doit pas se faire que devant une infection documentée (isolement du germe et antibiogramme); cependant, l'administration d'antibiotique à large spectre avant l'obtention des résultats de l'analyse bactériologique doit se faire devant les cas suivants :

- Patient ayant un haut risque d'acquisition d'infection à germe multirésistants et ayant des facteurs engageant le pronostic vital.
- Connaissance de l'épidémiologie locale des différents profils de sensibilité.
- Existence de signes évidents de choc septique chez le patient.

2. Stratégie de maîtrise :

2.1. Isolement septique des patients infectés :

Les recommandations générales sur l'isolement septique telles que formulées par l'arcelin comprennent:

a. Isolement géographique du patient :

Dans le meilleur des cas, des chambres individuelles pour chaque patient.

Au pire des cas :

- regroupement des patients infectés par le même germe.
- Signalement sur la porte de la chambre par une pancarte de 15 sur 21 cm portant la mention: «veuillez-vous présenter à l'infermière».

- La mise d'un logo doit être sur chaque dossier de patient, de même que sur les fiches de liaison médicales et infirmières, et sur les bons de demandes d'examen, quels qu'ils soient

a.1. Lavage des mains :

Il doit être antiseptique (alcool éthylique à 70% et polyvidone iodée à 10%), effectué par tout le monde, avant l'entrée dans la chambre et après la sortie.

a.2. Gants à usage unique :

Ils sont mis dans la chambre. Ils sont utilisés pour tous les soins directs, pour l'entretien de la chambre et du matériel.

a.3. Blouses ou tabliers en plastique :

Pour tous les soins directs, pour chaque patient si possible à usage unique, sinon blouse textile lavable.

a.4. Masques :

A utiliser avec visière ou masque à lunettes en cas de risque de projections oculaires.

a.5. Coiffe :

A utiliser en cas de risque de projections (le port de coiffe représente une protection pour le personnel; elle n'est pas obligatoire).

a.6. Petit matériel :

Il doit être individualisé (petites monodoses d'antiseptiques). Utilisation du matériel à usage unique chaque fois que possible. Sinon, veiller au respect des procédures de décontamination, de nettoyage et de désinfection.

a.7. Excrétas :

Utiliser en priorité le lave-bassins en sortant des bassins et urinoirs emballés dans un sac en plastique.

a.8. Déchets de soins à risques infectieux :

Il doit suivre la filière des déchets contaminés en vigueur au sein de l'établissement hospitalier.

a.9. Linge :

Utiliser le linge de l'hôpital qui doit être changé quotidiennement. Son élimination se fait par le circuit du linge contaminé en vigueur au sein de l'établissement hospitalier.

a.10. Fleurs :

Ne laisser ni fleurs, ni plantes dans la chambre (réservoir de: germes).

a.11. Vaisselle :

Utilisation d'un lave-vaisselle.

a.12. Dossier :

Ne pas le rentrer dans la chambre.

a.13. Entretien de la chambre :

Il doit être quotidien. A effectuer en dernier, avec un détergent désinfectant. Insister sur : les matériels, les poignées de portes et le téléphone, la robinetterie, les siphons, les toilettes.

A la sortie du patient: nettoyer et désinfecter les surfaces verticales, rincer les siphons en y versant 4 litres de solution détergente et désinfectante, acheminer couverture, couvre-lit, oreillers vers la blanchisserie par le circuit du linge contaminé. La désinfection doit se faire selon la législation en vigueur.

a.14. Transport et transfert :

Avertir par téléphone les services receveurs avant le transfert et mettre le logo sur: les fiches de liaison médicales et infirmières, les bons d'examens.

Protéger les zones de dissémination.

Nettoyer et désinfecter le matériel de transport.

Informé également les transporteurs.

a.15. Visiteurs :

Limiter leur nombre et les informer des précautions à prendre (se laver les mains, ne pas toucher au matériel de soin, ni au pansement, ne pas s'asseoir sur le lit.

b. Isolement protecteur:

Il s'adresse spécifiquement aux patients immunodéprimés, en aplasie médullaire et les grands brûlés. Il a comme particularités la signalisation sur porte, chambre individuelle, porte fermée, lavage antiseptique des mains avant d'entrer dans la chambre, le port des surblouses à usage unique obligatoire ainsi que les coiffes et les masques de type chirurgical.

2.2. Information :

Le support informatique pour les équipes soignantes, les patients et les familles. Il se fait sur la nécessité d'isolement septique et sur le respect des procédures de Soins.

2.3. Levée de l'isolement :

Elle se fait sur prescription médicale. Les précautions à prendre sont:

- changement de chambre après douche et changement complet du linge.
- nettoyage et désinfection de la chambre.

3. Détection de l'origine des infections :

Il est important de connaître les voies de contamination des patients afin de mettre en oeuvre les moyens de lutte.

3.1. Origine exogène :

Il s'agit de mettre en évidence une éventuelle contamination croisée. Il faut donc procéder à des prélèvements environnementaux (poignées de portes, matelas, draps, oreillers, dossiers, lavabos, sol, robinets, air» au sein du personnel soignant (main, blouses, stylos), et sur le matériel de ventilation mécanique.

3.2. Origine endogène :

Le patient peut s'infecter à partir de sa flore endogène. Il est donc important de détecter toute colonisation cutaneo-muqueuse en situation épidermique de façon systématique dès les premières 24 heures d'admission chez tout nouveau patient par écouvillonnage rectal et nasal.

3.3. Identification du germe :

Le rôle du laboratoire de microbiologie dans la maîtrise des infections à *A.baumannii* est primordial. Il est au centre de la surveillance de l'ensemble des services cliniques d'un hôpital et joue le rôle de vigie en donnant l'alerte lors de l'augmentation anormale des *Acinetobacter* dans un service. La détection des patients infectés ou/et colonisés se fera à partir de prélèvement cutané (creux axillaire, plis inguinaux), de prélèvement de pharynx et d'écouvillonnages rectaux qui seront ensuite soumis à l'identification bactériologique en fonction des caractères morphologiques, culturels et biochimiques.

Le typage moléculaire doit permettre de lier l'émergence des infections à une ou plusieurs souches, qu'elles soient humaine ou environnementale. Ceci permet de connaître l'écologie bactérienne du service et de diriger les mesures d'éradication des réservoirs par désinfection, voire la fermeture temporaire de certaines unités de soins.

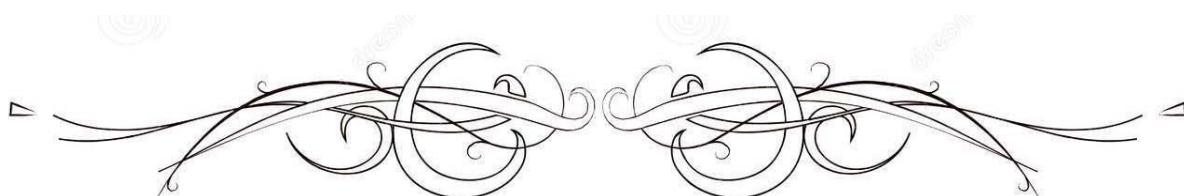
L'antibiotype permet d'identifier les souches multi-résistantes et d'orienter les protocoles d'un service en matière d'antibiothérapie de première intention. Il est donc nécessaire de sensibiliser le laboratoire de l'hôpital sur une éventuelle situation épidémique pour élaborer des stratégies communes de lutte.

V.Nouvelle option thérapeutique[123]:

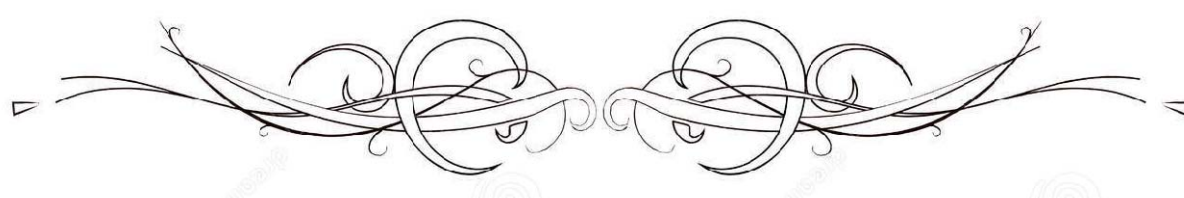
La recherche de nouvelles stratégies antibactériennes est aujourd'hui une nécessité face à l'émergence de souches de plus en plus résistantes à l'arsenal thérapeutique actuel. Dans ce contexte tout un ensemble de nouvelles techniques se développent comme la photothérapie, la phagothérapie et la recherche de nouveaux antibiotiques.

Le céfidérol est une céphalosporine sidérophore avec un nouveau mécanisme pour pénétrer efficacement la membrane cellulaire extérieure des pathogènes à Gram négatif, y compris les souches multirésistantes. Il se lie au fer ferrique et est activement transporté dans les cellules bactériennes à travers la membrane extérieure, via les transporteurs ferriques bactériens, dont la fonction est d'incorporer ce nutriment essentiel à la bactérie. En outre, le céfidérol peut également pénétrer les cellules par diffusion passive via les canaux de porines, étant stable contre toutes les catégories connues de bêta-lactamases, y compris les métallo et sérine- β -lactamases. Ce mécanisme permet au céfidérol d'atteindre des concentrations plus élevées dans l'espace périplasmique, où il peut ensuite se lier aux récepteurs et inhiber la synthèse de la paroi cellulaire dans les cellules bactériennes. Les données d'études de surveillance mondiale pour le céfidérol ont fait état d'une puissante activité *in vitro* contre un large éventail de pathogènes à Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae, et *Stenotrophomonas maltophilia*.⁴ Céfidérol possède une faible activité *in vitro* contre les bactéries anaérobies à Gram positif.

Les résultats des premiers essais cliniques de phase III sont très attendus. À ce stade de développement, il est considéré comme l'une des plus grandes innovations de ces dernières années dans la lutte contre les BGN multirésistants .



CONCLUSION

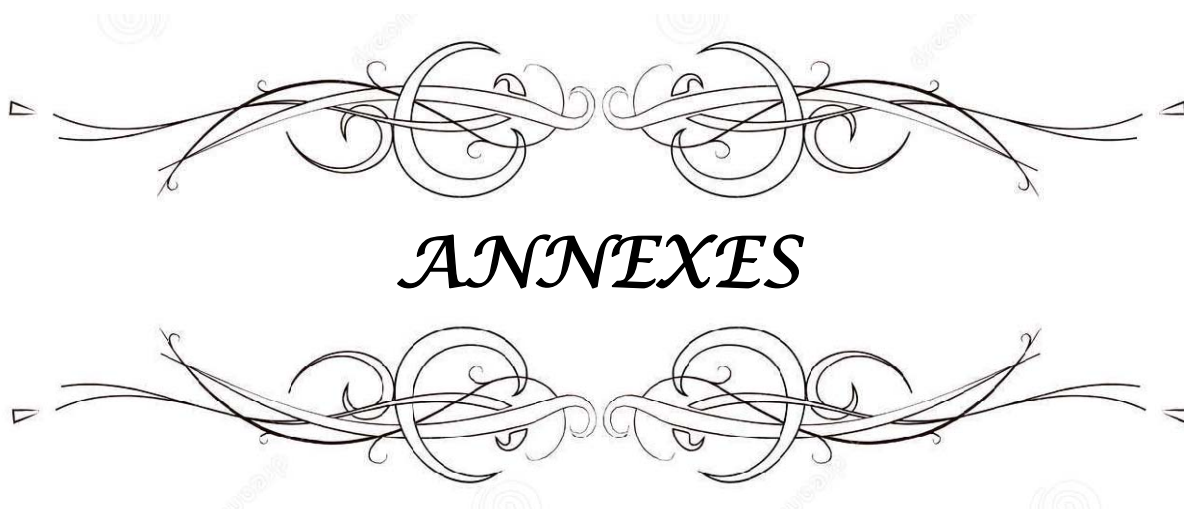


L'A.baumannii occupe une place importante en pathologie hospitalière en raison de sa grande capacité à coloniser et persister dans l'environnement hospitalier, sa fréquence croissante, son potentiel pathogène et sa capacité à acquérir continuellement des résistances. Par conséquent, cette bactérie doit impérativement faire l'objet de programmes nationaux de surveillance dans tous les pays.

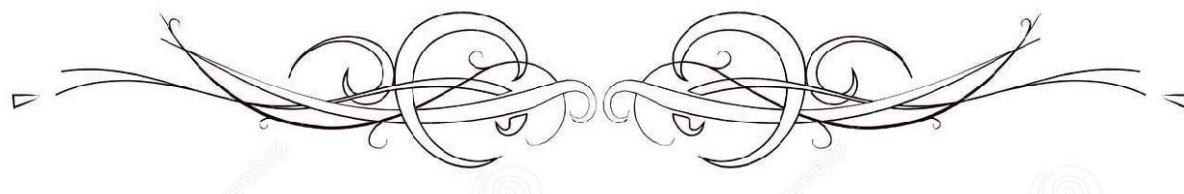
Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des acinetobacter baumannii au niveau de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech durant l'année 2012 et 2017, sur la base des données disponibles au niveau des registres du laboratoire de microbiologie.

Face au développement des phénomènes de résistance dans le monde, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont insuffisants, cependant la prévention reste la solution de choix pour lutter contre ces infections qui causent des dégâts matériels et même humains.

L'A.baumannii reste l'agent le plus redouté dans l'infection nosocomiale car c'est un adversaire difficile à contrôler et à éliminer, et le traitement optimal des infections aux souches multirésistantes reste encore à établir.



ANNEXES



Annexes I

Fiche d'exploitation

N°

- ✓ Identification du patient :
- ✓ Date du prélèvement : .../...../201...
- ✓ Sexe du patient :
 - Féminin
 - Masculin
- ✓ Service d'origine :
 - Médecine
 - Chirurgie
 - Réanimation
 Préciser :.....
- ✓ Nature du prélèvement :
 - Pus
 - ECBU
 - Cathéters
 - Hémocultures
 - Prélèvements respiratoires
 - Liquide céphalo-rachidien
 - liquide d'ascite
 - Autres :.....
- ✓ Site infectieux :
 - pneumopathies
 - bactériémies
 - infections suppurées
 - infections urinaires
 - Autres :.....
- ✓ Espèce d'Acinetobacter isolée : l'A.baumannii Autre : A. _____
- ✓ antibiogramme

Ticarcilline(TIC)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Ticarcilline/acide clavulanique(TCC)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Pipéracilline/tazobactam(TZP)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Aztréonam (ATM)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Céfotaxime (CTX)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Ceftazidime (CAZ)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Céfépime (FEP)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Imipénème(IMP)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Gentamicine (GM)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Tobramycine(TM)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Amikacine(AN)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Ciprofloxacine (CIP)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Cotrimoxazole (SXT)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant
Colistine (CS)	<input type="radio"/> Sensible	<input type="radio"/> Intermédiaire	<input type="radio"/> Résistant

Annexe II

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme d'A.baumannii selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2018) [12]

5.3. *Acinetobacter* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Inoculum : 5x10⁵ CFU/mL. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Lecture: en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%. Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé. Milieu : gélose de Mueller-Hinton. Inoculum: 0,5 McFarland. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Souche contrôle : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>
Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ticarcilline Ticarcilline-acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Céfotaxime ou ceftriaxone Ceftazidime Céfépime Imipénème Gentamicine Tobramycine Amikacine Ciprofloxacine Lévofloxacine</p>	<p>Méropénème Nétilmicine Cotrimoxazole Tétracycline ou minocycline ou doxycycline Colisistine</p>

49

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pipéracilline	16	64	100	21	18	
Pipéracilline-tazobactam	16	64	100/10	21	18	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de pipéracilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarilline	16	64	75	20	15	
Ticarilline-acide clavulanique	16	64	75/10	20	15	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de ticarilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfépime	8	16	30	18	15	
Céfotaxime	8	32	30	23	15	
Ceftazidime	8	16	30	18	15	
Ceftriaxone	8	32	30	21	14	

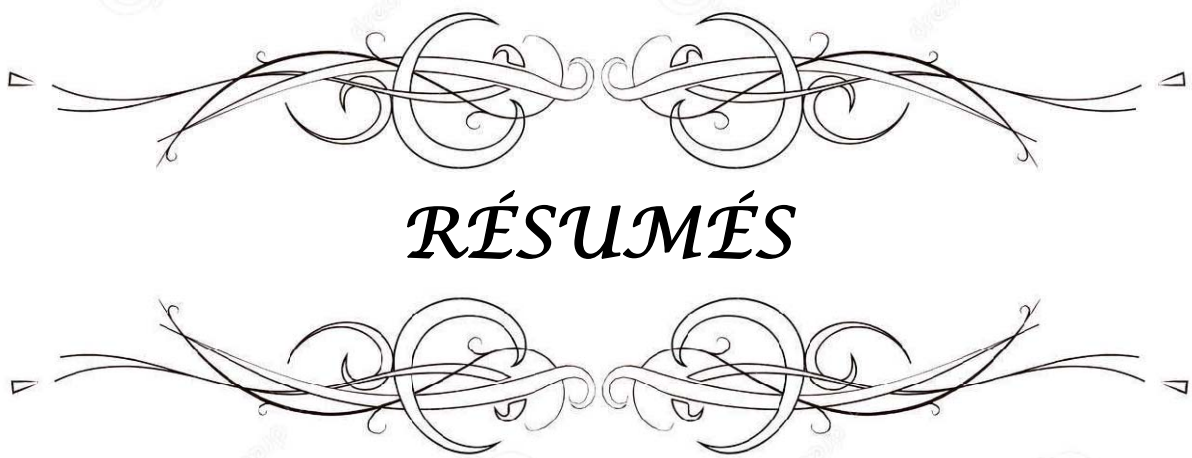
Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ertapénème	-	-	-	-	-	
Imipénème	2 ¹	8	10	23	17	
Méropénème	2	8	10	21	15	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.						
Ciprofloxacine	1	1	5	21	21	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2 voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
Lévofloxacine	0,5	1	5	23	20	

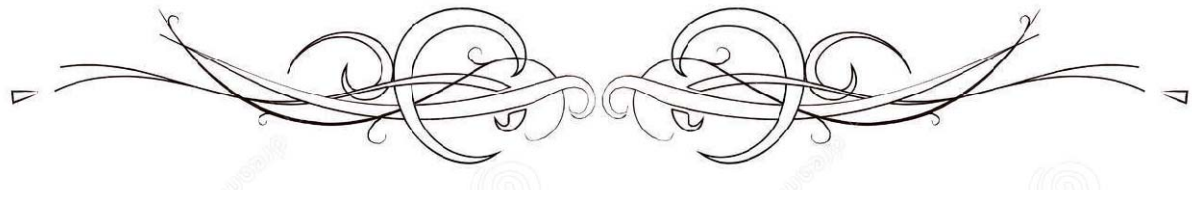
Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière de fortes posologies.						
Amikacine	8	16	30	19	17	
Gentamicine	4	4	10	17	17	
Nétilmicine	4	4	10	16	16	
Tobramycine	4	4	10	17	17	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou intermédiaires à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.						
Doxycycline	4	8	30	13	10	
Minocycline	4	8	30	16	13	
Tétracycline	4	8	30	15	12	

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Colistine	2 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A	1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique.
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ²	2	4	1,25-23,75	14	11	2. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans le ratio 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim.



RÉSUMÉS



Résumé :

Acinetobacter baumannii (A.baumannii) est une bactérie opportuniste qui émerge ces dernières décennies comme agent responsable d'infections nosocomiales potentiellement épidémiques. Cette bactérie a su développer de façon impressionnante des résistances vis-à-vis de la majorité des antibiotiques, ce qui explique les difficultés thérapeutiques rencontrées.

L'objectif de ce travail est de déterminer à travers une étude rétrospective le profil épidémiologique, et la résistance aux antibiotiques des souches d'A.baumannii isolées à partir des prélèvements à visée diagnostique réalisés à l'hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech (HMA), et suivre leur évolution sur les 5 dernières années (2012-2017). L'Acinetobacter baumannii a représenté 3,75% de l'ensemble des germes isolés durant cette période (n=183). Tous les services hospitaliers étaient concernés, avec une prédominance au niveau des services de réanimation (66% des isolats). Les résultats obtenus ont montré que ces pathogènes proviennent dans 53% des cas des prélèvements distaux protégés et les principaux sites infectieux étaient les pneumopathies et les infections urinaires. Une augmentation de la résistance des isolats d'A.baumannii pour tous les antibiotiques testés a été constatée en réanimation (Ceftazidime 96%, Imipénème 85%, Ciprofloxacine 98% et la Gentamicine 65%). Cependant toutes les souches ont gardé une sensibilité à la colistine.

Ces résultats confirment la nature multirésistante de l'A.baumannii et son caractère nosocomial. Cette résistance 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 stricte des mesures préventives.

Abstract :

Acinetobacter baumannii (A.baumannii) is an opportunistic bacterium that has emerged in recent decades as a causative agent of potentially epidemic nosocomial infections. This bacterium has been able to develop an impressive resistance against the majority of antibiotics, which explains the therapeutic difficulties encountered.

The objective of this work is to determine, through a retrospective study, the epidemiological profile, and the antibiotic resistance of A.baumannii strains isolated from diagnostic specimens made at military hospital AVICENNE in Marrakech, and follow their evolution over the last 5 years (2012–2017). Acinetobacter baumannii accounted for 3.75% of all isolated organisms during this period (n = 183). All hospital services were concerned, with a predominance of resuscitation services (66% of isolates). The results obtained showed that these pathogens originate in 53% of the protected distal samples and the main infectious sites were pneumopathies and urinary tract infections. An increase in the resistance of A.baumannii isolates for all antibiotics tested was observed in intensive care (Ceftazidime 96%, Imipenem 85%, Ciprofloxacin 98% and Gentamicin 65%). However, all strains remained sensitive to colistin.

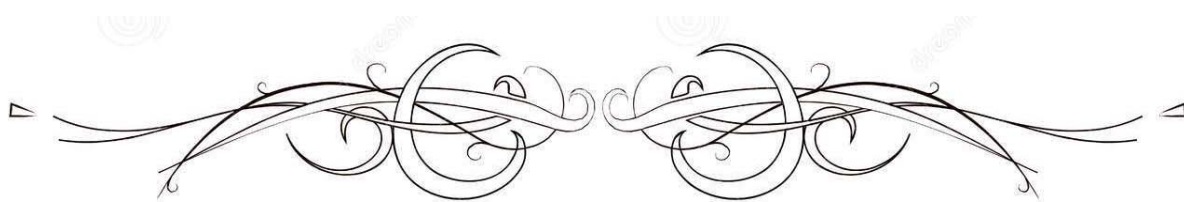
These results confirm the multidrug-resistant nature of A.baumannii and its nosocomial nature. This resistance represents a serious therapeutic and epidemiological problem, hence the need for the establishment of a system for monitoring the microbial environment of the hospital and the strict application of preventive measures.

ملخص

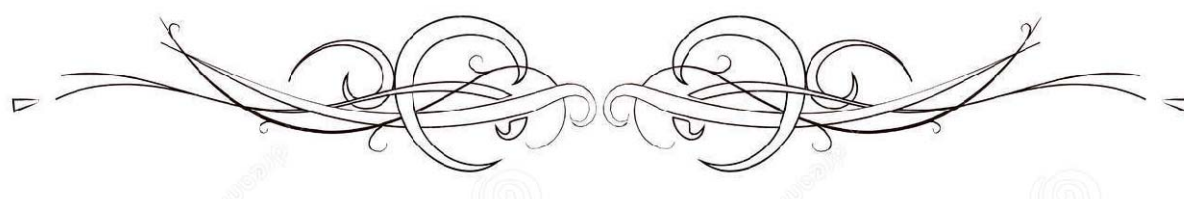
الراكة البومانية هي بكتيريا انتهازية ظهرت في العقود الأخيرة كعامل مسبب للعدوى الناجمة عن المستشفيات. تمكنت هذه البكتيريا من تطوير مقاومة عالية ضد غالبية المضادات الحيوية، وهو ما يفسر الصعوبات العلاجية التي واجهتها.

الهدف من هذا العمل هو تحديد، من خلال دراسة بأثر رجعي، الشخصية الوبائية، ومقاومة المضادات الحيوية لسلاسل الراكدة البومانية المعزولة من العينات التشخيصية المصنوعة في المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش، ومتابعة تطورها على مدى السنوات الخمس الماضية (2012-2017). شكلت الراكدة البومانية 3.75 % من جميع الكائنات المعزولة خلال هذه الفترة (ن = 183). كانت جميع المصالح الاستشفائية معنية، وخصوصا مصلحة الإنعاش (66 % من العزلات). وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن هذه البكتيريا تنشأ في 53 % من العينات البعيدة المحمية والمواقع الرئيسية المعدية والالتهابات الرئوية والتهابات المسالك البولية. لوحظت زيادة في مقاومة عزلات الراكدة البومانية لجميع المضادات الحيوية التي تم اختبارها في العناية المركزة (سيفتردم 96% و امبينم 85% و سيبرفلاكسن 98% و جنتمسن 65%). ومع ذلك، ظلت جميع السلالات حساسة للكوليستين.

تؤكد هذه النتائج طبيعة الراكدة البومانية المقاومة للعقاقير المتعددة وطبيعتها المعدية داخل المستشفيات. تمثل هذه المقاومة مشكلة علاجية ووبائية خطيرة، وبالتالي الحاجة إلى إنشاء نظام لمراقبة البيئة الميكروبية في المستشفى والتطبيق الصارم للتدابير الوقائية.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Decré D.**
Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation. Elsevier Masson; 2012;
2. **Béatrice Jans, Prof. Youri Glupczynski, Dr. Carl Suetens, Dr. Els Van Cleemput**
Enquête épidémiologique relative à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE (Type VEB-1) en Belgique Octobre 2004;
3. **Antunes, L.C.S., Visca, P., and Towner, K.J. (2014).**
Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. Pathog. Dis. 71, 292-301.
4. **Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., and Sleator, R.D. (2012).**
Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence 3, 243-250.
5. **Visca, P., Seifert, H., and Towner, K.J. (2011).**
Acinetobacter infection--an emerging threat to human health. IUBMB Life 63, 1048-1054.
6. **Giannouli M, Antunes LCS, Marchetti V, Triassi M, Visca P, Zarrilli R.**
Virulence-related traits of epidemic Acinetobacter baumannii strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. BMC Infect Dis. 2013;13:282.
7. **Zarrilli R.**
Acinetobacter baumannii virulence determinants involved in biofilm growth and adherence to host epithelial cells. Virulence. 2016;7[4]:367-8.
8. **Al Atrouni, A., Joly-Guillou, M.-L., Hamze, M., and Kempf, M. (2016b).**
Reservoirs of Non-baumannii Acinetobacter Species. Front. Microbiol. 7.
9. **Santajit, S., Indrawattana, N., 2016.**
Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. BioMed Res. Int. 2016, 2475067.
10. **WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [WWW Document], 2017. . WHO. URL <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistantbacteria/en/>.**
11. **Ferreira AE, Marchetti DP, Cunha GR da, Oliveira LM de, Fuentefria DB, Bello AGD, et al.**
Molecular characterization of clinical multiresistant isolates of Acinetobacter sp. from hospitals in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. SBMT; 2011;44[6]:725-30.

12. **Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.**
Recommandation 2018. Disponible sur:
(http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_2018.pdf)
13. **Beijerinck, M. 1911.**
Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. Versl.
Koninklijke Akad. Wetensch. **19**:1092-1103.
14. **Henriksen SD.**
Moraxella, Acinetobacter, and the Mimeae. Bacteriol Rev. 1973;37[4]:522-61.
15. **Brisou, J., and A. R. Prevot. 1954.**
[Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group].
Ann Inst Pasteur (Paris) 86:722-8.
16. **Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY.**
A study of the Moraxella group. II. Oxidative-negative species (genus Acinetobacter). J
Bacteriol. 1968;95[5]:1520-41.
17. **E. F. Lessel.**
International Committee on Nomenclature of Bacteria Subcommittee on the Taxonomy of
Moraxella and Allied Bacteria. Int J Syst Evol Microbiol. 1971;21:213-4.
18. **Bouvet PJM, Grimont PAD.**
Taxonomy of the Genus Acinetobacter with the Recognition of Acinetobacter baumannii
sp. nov., Acinetobacter haemolyticus sp. nov., Acinetobacter johnsonii sp. nov., and
Acinetobacter junii sp. nov. and Emended Descriptions of Acinetobacter calcoaceticus a.
Int J Syst Bacteriol. Microbiology Society; 1986;36[2]:228-40.
19. **Skerman V, McGowan V, Sneath P.**
Approved Lists of Bacterial Names (Amended). ASM Press; Disponible sur:
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK814/>)(Consulté le 21/May/2016).
20. **Gordon NC, Wareham DW.**
Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance.
Int J Antimicrob Agents. 2010;35[3]:219-26.
21. **Parte AC.**
List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Disponible sur:
(<http://www.bacterio.net/~allnamesac.html>)(Consulté le 20/May/2016).

22. **Joly-Guillou M-L, M.Kempf.**
Acinetobacter : épidémiologie et diagnostic microbiologique – ClinicalKey. Biol Med (Paris). 2013;8[4]:1-8.
23. **Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al.**
Genotypic and phenotypic characterization of the Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex with the proposal of Acinetobacter pittii sp. nov. (formerly Acinetobacter genomic species 3) and Acinetobacter nosocomialis sp. nov. (formerly Ac. Res Microbiol. 2011;162[4]:393-404.
24. **Phillips M.**
Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.Elsevier; 2015; 2552-2558 p.
25. **MC. Poly, CL. Martin, E. Bingen, Quentin.**
Bactériologie médicale technique usuelle. 2007.
26. **Nadia Hidri [1] Identification d'Acinetobacter spp au laboratoire.2012.**
27. **<http://www.humenhealth.com/wpcontent/uploads/2011/05/Acinetobacter-baumannii21.jpg>.**
28. **C .Nauciel, JL. Vildé.**
Bactériologie médicale, 2ème édition 2005.
29. **H. Giamarellou, et al.**
A universal threat to public health? .Internatinal Journal of Antimicrobial Agents. 2008;32:106-19.
30. **La Scola B, Gundi VA, Khamis A, et al.**
Sequencing of the *rpoB* geneVand flanking spacers for molecular identification of clinically important and emerging *Acinetobacter* species. Microbiology 2009;155:2333-41.
31. **Héritier C, Poirel L, Fournier PE, et al.**
Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4174-9.
32. **MC. Poly, CL. Martin, E. Bingen, Quentin.**
Bactériologie médicale technique usuelle. 2007.

33. **Espinal P, Martí S, Vila J.**
Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Hosp Infect.* 2012;80[1]:56–60.
34. **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. *Am J Infect Control.* Elsevier; 2010;38[5]:S25–33.
35. **Hadi R, Vickery K, Deva A, Charlton T.**
Biofilm removal by medical device cleaners: comparison of two bioreactor detection assays. *J Hosp Infect.* 2010;74[2]:160–7.
36. **Brossard KA, Campagnari AA.**
The *Acinetobacter baumannii* biofilm–associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells. *Infect Immun.* 2012;80[1]:228–33.
37. **Vickery K, Deva A, Jacombs A, Allan J, Valente P, Gosbell IB.**
Presence of biofilm containing viable multiresistant organisms despite terminal cleaning on clinical surfaces in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2012;80[1]:52–5 .
38. **De Breij A, Haisma EM, Rietveld M, El Ghalbzouri A, van den Broek PJ, Dijkshoorn L, et al.**
Three–dimensional human skin equivalent as a tool to study *Acinetobacter baumannii* colonization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56[5]:2459–64.
39. **Evans HL, Dellit TH, Chan J, Nathens AB, Maier R V, Cuschieri J.**
Effect of chlorhexidine whole–body bathing on hospital–acquired infections among trauma patients. *Arch Surg.* 2010;145[3]:240–6.
40. **Zimble DL, Penwell WF, Gaddy JA, Menke SM, Tomaras AP, Connerly PL, et al.**
Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Biometals.* 2009;22[1]:23–32.
41. **Ong CWM, Lye DCB, Khoo KL, Chua GSW, Yeoh SF, Leo YS, et al.**
Severe community–acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia–Pacific. *Respirology.* 2009;14[8]:1200–5.
42. **Boukhalifa S.**
Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique et l'étude des mécanismes de résistance d'*Acinetobacter baumannii* isolé au CHU de Batna. Université de Batna El hadj lakhdar; 2014.

43. **Fu Q, Ye H, Liu S.**
Risk factors for extensive drug-resistance and mortality in geriatric inpatients with bacteremia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2015;43[8]:857-60.
44. **Bergogne-Bérézin E.**
Acinetobacter Biology and Pathogenesis. Bergogne-Bérézin E, Friedman H, Bendinelli M, editors. New York, NY: Springer US; 2008; 1-18 p.
45. **Bergogne-Bérézin E, Towner KJ.**
Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9[2]:148-65.
46. **Falagas ME, Rafailidis PI.**
Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11[3]:134.
47. **Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA.**
Acinetobacter pneumonia: a review. *MedGenMed*. 2007;9[3]:4.
48. **Decker BK, Powers JH.**
Using the rate of bacterial clearance determined by real-time polymerase chain reaction to evaluate antibiotic effectiveness in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Crit Care Med*. 2013;41[5]:e47.
49. **D. Yala, et al.**
Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb* 2001;N°91:5-8.
50. **P. Courvalin.**
La résistance des bactéries aux antibiotiques: combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques bulletin académique France. 2008;N°1:7-12.
51. **G. Vallet.**
Mécanismes de résistance des microorganismes aux antibiotiques 16èmes Journées d'Hygiène et de Lutte contre les Infections nosocomiales. 2008.
52. **<http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques>.**
53. **Bou G, Martinez-Beltran J.**
Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ;44:428-32.

54. **Heritier C, Poirel L, Fournier E, et al.**
Characterization of a naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*.
Antimicrob Agents Chemother 2005 ;49:4174–9.
55. **Sato K, Nakae T.**
Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in
antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1991 ;28:35–45.
56. **Damier-Piolle L, Magnet S, Bremont S, et al.**
AdelJK, a resistance–nodulation–cell division pump exffluxing multiple antibiotics
in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2008 .
57. **Dominique Decre Acinetobacter baumannii et resistance aux antibiotiques :un modele
d'adaptation ,2012 .**
58. **Coyne S, Courvalin P, Périchon B.**
Efflux–mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. Antimicrob Agents
Chemother. 2011;55[3]:947–53.
59. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance
(XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for
International Harmonization in Terminology. Clin Infect Dis. 2008;46[7]:1121–2.**
60. **S. Le Hello, V. Falcot, F. Baumann.**
Épidémiologie moléculaire d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant aux antibiotiques en
nouvelle CALEDONIE. Rapport technique. 2006.
61. **Figueiredo S, Bonnin RA, Poirel L, Duranteau J, Nordmann P.**
Identification of the naturally occurring genes encoding carbapenem–hydrolysing
oxacillinases from *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, and
Acinetobacter calcoaceticus. Clin Microbiol Infect. 2012;18[9]:907–13.
62. **Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM.**
Metallo– β –lactamases: a last frontier for β –lactams? Lancet Infect Dis. 2011;11[5]:381–
93.
63. **Elabd FM, Al–Ayed MSZ, Asaad AM, Alsareii SA, Qureshi MA, Musa HA–A.**
Molecular characterization of oxacillinases among carbapenem–resistant *Acinetobacter*
baumannii nosocomial isolates in a Saudi hospital. J Infect Public Health. 8[3]:242–7.

64. **Seward RJ, Lambert T, Towner KJ.**
Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp. J Med Microbiol 1998 ;47:455–62.
65. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL, et al.**
Acinetobacter baumannii : emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008 ;21:538–82.
66. **Zhou Y, YU H, Guo Q, et al.**
Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram–negative bacilli with high–level resistance to aminoglycosides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010 ;29:1349–53.
67. **Cattoir V.**
Quinolones : de l’antibiogramme aux phénotypes de résistance. Elsevier Masson; 2012.
68. **Y. Glupczynski, P. Bogaerts, C. Bauraing.**
Acinetobacter baumannii: une bactérie qui fait de la résistance. NOSO – info 2006;XN°2.
69. **Kim Y, Bae IK, Jeong SH, Yong D, Lee K.**
In Vivo Selection of Pan–Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* during Antibiotic Treatment. Yonsei Med J. 2015;56[4]:928–34.
70. **Durante–Mangoni E, Del Franco M, Andini R, Bernardo M, Giannouli M, Zarrilli R.**
Emergence of colistin resistance without loss of fitness and virulence after prolonged colistin administration in a patient with extensively drug–resistant *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis. Elsevier; 2015;82[3]:222–6.
71. **Qureshi ZA, Hittle LE, O’Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al.**
Colistin–resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. Clin Infect Dis. 2015;60[9]:1295–303.
72. **Murray, P. R., M.A. Pfaller, and K.S. Rosenthal., 2005.**
Médical microbiology, 5th ed, St–Louis, Missouri.
73. **Bernaud G., Benzerara Y., Gravisse J., Raskine L., Sanson–Le pors M.J., Labia R., Arlet G., 2004.**
Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended–spectrum resistance to cefepime In an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 1040–2.

74. **Bagge N., Ciofu O., Hentzer N., Campbell J.I., Givskov M., Hoiby N., 2002.**
Constitutive high expression of chromosomal B-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 3406–11.
75. **Mugnier PD, Poirel L, Nordmann P., 2009.**
Functional analysis of insertion sequence ISAbal.
76. **Corvec S, Poirel L, Naas T, Drugeon H, Nordmann P., 2007.**
Genetics and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-23 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(4):1530–1533.
77. **Ravasi P, Limansky AS, Rodriguez RE, Viale AM, Mussi MA., 2011.**
ISAbal825, a functional insertion sequence modulating genomic plasticity and blaOXA-58 expression in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(2):917–920.
78. **Pfeifer Y, Zander E, Göttig S, Hunfeld KP, Seifert H, Higgins PG., 2011.**
Complete DNA sequence of blaNDM-1 gene cassette integrated into the chromosome of *Acinetobacter baumannii*. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/27th International Congress of Chemotherapy, Abstract O 215.
79. **Toussaint A., Merlin C., 2002.**
Mobile elements as a combination of functional modules. *Plasmid* 47–26–35.
80. **Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. 2010.**
Global spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 65(2):233–8.
81. **Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG. 1993.**
ARI 1: beta lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2(2):81–7.
82. **Leite GC, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Rocha CKD, Guimarães T, Rizek C, Levin AS, Costa SF. 2016.**
Antimicrobial Combinations against Pan-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates with Different Resistance Mechanisms. *PloS One.* 11(3):e0151270.
83. **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.**
An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5(12):939–51.

84. **Manchanda V, Sanchaita S, Singh N.**
Multidrug resistant Acinetobacter. J Glob Infect Dis. 2010; 2(3):291–304.
85. **Ikonomidis A, Pournaras S, Maniatis AN, Legakis NJ, Tsakris A.**
Discordance of meropenem versus imipenem activity against *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents. 2006; 28(4):376–7.
86. **Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Rhomberg PR.**
Carbapenem susceptibility discords among Acinetobacter isolates. Clin Infect Dis. 2006; 42(1):158.
87. **Maragakis LL, Perl TM.**
Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clin Infect Dis. 2008; 46(8):1254–63.
88. **Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA.**
Comparison of ampicillinsulbactam and imipenem–cilastatin for the treatment of Acinetobacter ventilatorassociated pneumonia. Clin Infect Dis. 2002; 34(11):1425–30.
89. **Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF.**
Severe nosocomial infections with imipenem–resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents. 2003; 21:58–62.
90. **Saleem AF, Shah MS, Shaikh AS, Mir F, Zaidi AKM.**
Acinetobacter species meningitis in children: a case series from Karachi, Pakistan. J Infect Dev Ctries. 2011;5[11]:809–14.
91. **Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R.**
The emergence of clinical resistance to tigecycline. Int J Antimicrob Agents. 2013;41[2]:110–6.
92. **Shin JA, Chang YS, Kim HJ, Kim SK, Chang J, Ahn CM, et al.**
Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug–resistant Acinetobacter baumannii infection. Yonsei Med J. 2012;53[5]:974–84.
93. **Phillips M. Acinetobacter Species.**
In: Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. Eighth Edi. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2015; p. 2552–8.
94. **Valérie Delbosa .**
Manifestations cliniques et traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*, 2012

95. Vila–Farres X, Garcia de la Maria C, López–Rojas R, Pachón J, Giralt E, Vila J.
In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin–susceptible and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(4):383–7.
96. S.Wafi,
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* .2017
97. H Khaldi
Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER baumannii au CHU de Marrakech.2016
98. Virulence Factors Profile and Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Infections Recovered from Immunosuppressive Patients MOHAMMAD DARVISHI 2016. . PubMed | Google Scholar.
99. Qadeer et al,
Antibiogram of Medical Intensive Care Unit at Tertiary Care Hospital Setting of Pakistan .2016.
100. J.UWINGABIYEACINETOBACTER BAUMANNII :
COMPARAISON PHÉNOTYPIQUE ET MOLÉCULAIRE DES ISOLATS COLONISANT ET/OU INFECTANT LES PATIENTS ET CEUX CONTAMINANT L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER . 2017
101. DEGHRAR Aicha, GHALEM Khadidja
Etude de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques 2015–2016.
102. Yahyaoui G.
Epidémiologie de l'*Acinetobacter baumannii* au CHU de Fès et de Rabat. In: ALMI (association de Lutte Contre les Maladies Infectieuses ALMI de Marrakech). 2016;
103. Chen J, Li H, Yang J, Zhan R, Chen A, Yan Y.
Prevalence and Characterization of Integrons in Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* in Eastern China: A Multiple–Hospital Study. Int J Environ Res Public Health. 2015;12[8]:10093–105.
104. BOUDIA M.
Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*. Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers; 2014.

105. **Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, Chang SC.**
Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3):352–60.
106. **Mansour W, Bouallegue O, Jeday S, Naja W, Boujaafar N.**
Caractérisation clinico-épidémiologique des infections à *Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème au CHU Sahloul, Tunisie. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65[6]:593–9.
107. **Agnieszka Chmielarczyk et al .**
Molecular Epidemiology and Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* Isolated from Hospitals in Southern Poland: ICU as a Risk Factor for XDR Strains.2016
108. **Drault JN, Herbland A, Kaidomar S, Mehdaoui H, Olive C, Jouanelle J.**
[Community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia]. *Ann Fr d'anesthésie réanimation*. 2001;20[9]:795–8.
109. **Malaki et al .**
A 5-Year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital .2016.
110. **Prevalence and Antibiogram of Acinetobacter spp.**
Isolated from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital, Bathinda Amandeep Kaur^{1*}, Amarjit Kaur Gill^{2*}, Satnam Singh^{3**}, Narinder Kaur^{4*}, Anchal Mahajan^{3*}, Vivek Mittal^{4*}2015. . PubMed | Google Scholar.
111. **Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruíz de Alegría C, et al.**
Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93[5]:202–10.
112. **Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Naycı Atıs S, Kaya A.**
Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control*.2014; 42(2):206–8.
113. **Ziglam H, Elahmer O, Amri S, Shareef F, Grera A, Labeeb M, Zorgani A.**
Antimicrobial resistance patterns among *Acinetobacter baumannii* isolated from burn intensive care unit in Tripoli, Libya. *IAJAA*. 2012; 2(3):1–8.
114. **Abdulzahra et al**
First report of colistin resistance among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from hospitalized patients in Egypt.2018

115. **Correa AG. acinetobacter.**
In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2014; p. 1568-72.
116. **Fishbain J, Peleg AY.**
Treatment of Acinetobacter Infections. Clin. Infect. Dis. 2010;51(1):79-84.
117. **Mojtaba Moosavian al.**
Post Neurosurgical Meningitis due to Colistin Heteroresistant Acinetobacter baumannii.2013
118. **Tada et al,**
Phenotypic characterization of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii with special reference to metallo- β -lactamase production from the hospitalized patients in a tertiary care hospital in Nepal.,2015 PubMed | Google Scholar.
119. **Camille BOSCHER.p**
EPIDEMIE A ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRESISTANT DANS UN SERVICE DE REANIMATION POLYVALENTE : EVALUATION PAR CAS-TEMOINS DE L'IMPACT DE L'ANTIBIOTHERAPIE..2014.
120. **WHO/ WHO publishes list of bacteria urgently needed for new antibiotics .2017. WHO.URL**
<https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
121. **VM. Manikal, D. Landman, G. Saurina, H. Lal, et al.**
Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter species* in brooklyn, New York: city wide, prevalence, interinstitutional spread and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000;31:101-6.
122. **X. Bertrand.**
Evolution de la résistance chez les bacilles à Gram négatif non fermentant. Réseau ONERBA France. 2008.
123. **George G.**
Zhanel .Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli.2019.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الراكمة البومانية : البيانات الوبائية ومقاومة المضادات الحيوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/04/23

من طرف

الأنسة **دونيا راجيح**

المزداة في 17 يونيو 1993 بأكاير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الراكمة البومانية – البيانات الوبائية – مقاومة المضادات الحيوية

اللجنة

الرئيس

س. الزهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

المشرف

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

ي. قاموس

السيد

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

ك. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات

الحكام