

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri



جامعة مولود معمري

FACULTE DE MEDECINE

كلية الطب

TIZI OUZOU

تيزي وزو

ⴰⵎⴰⵎⴰⵔⵉⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵓⵔ

Département de Pharmacie

N° D'ORDRE :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 08 JUILLET 2018

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

### Les infections à *Acinetobacter baumannii* à l'hôpital Belloua de Tizi Ouzou

Thème :

Réalisé par :

ALLAL Hassiba

HADBI Manel

Promoteur : Dr DJERBOUA T

Membres du jury :

Pr. AZZAM A	MCB	Faculté de Médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr. CHERIFI L	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr. BOUBRIT	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

## **REMERCIEMENTS**

Nous commençons d'abord à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté et la patience pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à présenter notre profond respect et notre reconnaissance à notre promoteur **Mr DJERBOUA TOUFIK** maître assistant en microbiologie à la faculté de médecine de l'université MOULOUD MAMMARI de Tizi Ouzou, pour son encadrement fructueux, son suivi au cours de notre travail. Et pour les précieuses informations, conseils et moyens qu'il a mis à notre disposition.

Nous adressons aussi nos vifs remerciements **aux membres de jury** pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.

Nous remercions enfin toute l'équipe de laboratoire microbiologie de l'hôpital Belloua pour leur générosité et leurs cœurs ouverts avec lesquels ils nous ont accueilli chacun par son nom :

Mme Chatabi Lynda, Lessas Fouzia, Stiti Fahima, Kesili fatima et Lounaci Kahina et Nadjia.

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, accepte nos grands et sincères remerciements.



## *Dédicace*

*Avec un énorme plaisir et un cœur ouvert je dédie ce travail*

*Spécialement à mes chers parents.*

*A mes frères.*

*A toute ma famille paternelle et maternelle sans oublier mes adorables petits cousins LINA et ANAS.*

*A ma binôme Manel.*

*A toutes mes amies*

*Ainsi qu'à toute personne ayant m'encouragé ou aidé au long de mes études.*

ALLAL HASSIBA



*Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail avant tous à mes chers parents, qui ont tous sacrifié pour mon bien et qui ont éclairé ma route par leur compréhension, et leur soutien*

*A ma sœur Fella et mon frère Mohammed Lamine*

*A ma tante Arbia et mon oncle Mohammed*

*A madame Ait Benamer Hamida et monsieur Acher Mahmoud*

*Mes chères cousines Hadjer Reham, Bousbaine Dahbia et mon cousin Karim khelifi.*

*Mes amies Sara Laifaoui, Karimaould Ali, Zineb Mahfoudh, Zineb Grine, Ouiza Amer Ouali, Sonia Azrar, Hamlaoui Dalila Nadia Ould Ami et Allal Hassiba,*

*A tous ceux qui ont contribué pour de près ou de loin pour que ce travaille soit réalisé.*

*Manel*

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction et objectifs**

## **Synthèse bibliographique**

### **Chapitre I : Présentation d'*Acinetobacter baumannii***

1. Histoire et taxonomie.
2. Habitat et épidémiologie.
3. Les caractères bactériologiques.
4. Les facteurs de virulence.

### **Chapitre II : La résistance aux antibiotiques**

1. Définition de l'antibiotique.
2. Mode d'action des antibiotiques.
3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *A.baumannii*.
4. Le support génétique de la résistance aux antibiotiques.

### **Chapitre III : Le spectre clinique des infections à *A.baumannii*.**

1. Facteurs de risque d'acquisition des infections à *A.baumannii*
2. Spectre clinique des infections à *A.baumannii*

### **Chapitre IV : Traitement des infections à *A.baumannii***

- 1 Sulbactam
- 2 Les carbapénèmes
- 3 Les aminoglycosides

- 4 Polymixines
- 5 Les tétracyclines
- 6 Tigécycline
- 7. Nouvelles stratégies thérapeutiques

## **Partie pratique :**

### **1. Patients et méthodes :**

- 1.1 Lieu d'étude
- 1.2 Le type et la période d'étude
- 1.3 La nature des prélèvements
- 1.4 Le recueil des données
- 1.5 L'éthique médicale
- 1.6 Le traitement des échantillons
- 1.7 Identification du genre *Acinetobacter*
- 1.8 Tests complémentaires de sensibilité aux antibiotiques et recherche phénotypique de mécanismes de résistance

### **2. Résultats :**

- 2.1 L'épidémiologie des infections à *A.baumannii*.
- 2.2 Les facteurs de risque d'acquisition des infections à *A.baumannii*.
- 2.3 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez *A.baumannii*.
- 2.4 Tests complémentaires de sensibilité aux antibiotiques et recherche phénotypique de mécanismes de résistance.

### **3. Discussion :**

- 3.1 L'épidémiologie des infections à *A.baumannii*
- 3.2 Les facteurs de risque d'acquisition des infections à *A.baumannii*
- 3.3 Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques

## **4. Recommandations**

**Conclusion**

**Annexes**

**Synthèse bibliographique**

**Abstract**

## Liste des abréviations

**AK :** Amikacine

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique.

**BGN:** Bactérie à Gram Négatif.

**BLSE :** Bétalactamases à Spectre Etendu

**Case :** Céphalosporinase

**CAZ :** Céftazidime

**CHU :** Centre Hospitalo Universitaire

**CIP :** Ciprofloxacine

**COT :** Cotrimoxazole

**CMI:** Concentration Minimale Inhibitrice.

**DO:** Doxycycline

**EDTA :** Ethylène Diamine Tétracycline

**GM:** Gentamicine

**IMP:** Imipénème

**IS:** Insertion Sequence.

**LPS:** Lipopolysaccharide.

**LVX :** Lévofloxacine

**OMV:** Outer Membrane Vesicule.

**PIP :** Pipéracilline

**PLP:** Protéine Liant les Pénicillines.

**SXT :** Cotrimoxazole

**TIC :** Ticarcilline

**TN:** Transposon.

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Épidémiologie mondiale des souches d' <i>Acinetobacter</i> résistantes aux carbapénèmes.....	3
<b>Figure 2 :</b> La morphologie d' <i>A.baumannii</i> sous microscopie électronique à balayage.....	4
<b>Figure 3 :</b> Culture des souches d' <i>A.baumannii</i> sur gélose Trypticase soja.....	5
<b>Figure 4 :</b> Micrographies électroniques montrant l'internalisation d' <i>A.baumannii</i> dans les cellules épithéliales.....	7
<b>Figure 5 :</b> Schéma du lipopolysaccharide provenant de la souche 19606 d' <i>A.baumannii</i> .....	9
<b>Figure 6 :</b> Composants de la surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	10
<b>Figure 7 :</b> Micrographies électroniques à transmission de l'outer membrane protein dérivé d' <i>A.baumannii</i> .....	11
<b>Figure 8 :</b> Structure d'acinetobactine.....	12
<b>Figure 9 :</b> Les étapes de la formation d'un biofilm.....	14
<b>Figure 10 :</b> Microscopie électronique à balayage montrant l'adhésion d' <i>A.baumannii</i> sur les surfaces biotiques.....	16
<b>Figure 11 :</b> Micrographies SEM de biofilm in vitro d' <i>A.baumannii</i> formé à la surface d'une lamelle de verre.....	16
<b>Figure 12 :</b> Micrographies SEM d'un biofilm polymicrobien cultivé dans la lumière d'un cathéter urinaire.....	17
<b>Figure 13:</b> Protocole de la méthode biofilm Ring Test®.....	19
<b>Figure 14 :</b> Détermination de la concentration minimale inhibitrice du biofilm à partir de l'antibiofilmogramme.....	19
<b>Figure 15 :</b> Mécanisme d'action des différents antibiotiques.....	20
<b>Figure 16 :</b> Différentes structures de bactériophages.....	38
<b>Figure 17 :</b> Culture d' <i>Acinetobacter</i> sur milieu Hektoen.....	42
<b>Figure 18 :</b> Culture d' <i>Acinetobacter</i> sur gélose nutritive.....	42
<b>Figure 19 :</b> Culture d' <i>Acinetobacter</i> sur gélose au sang cuit.....	43
<b>Figure 20 :</b> Culture d' <i>Acinetobacter</i> sur gélose sur sang frais.....	43
<b>Figure 21 :</b> Culture d' <i>Acinetobacter</i> sur BCP.....	43
<b>Figure 22:</b> Observation microscopique des cellules d' <i>Acinetobacter</i> après coloration de Gram (grossissement X 100).....	44
<b>Figure 23 :</b> Test de l'oxydase négatif chez <i>Acinetobacter</i> .....	45

<b>Figure 24</b> : <i>Acinetobacter sp</i> catalase + .....	45
<b>Figure 25</b> : Plaque API 20E d' <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	46
<b>Figure 26</b> : Résultat de test de l'antibiogramme.....	46
<b>Figure 27</b> : Décongélation des souches collectées d' <i>A.baumannii</i> .....	47
<b>Figure 28</b> : Schéma représentant le dépôt des disques d'antibiotiques.....	49
<b>Figure 29</b> : répartition d' <i>A.baumannii</i> au sein des espèces bactériennes isolées.....	50
<b>Figure 30</b> : La place d' <i>A.baumannii</i> au sein des germes les plus isolés.....	51
<b>Figure 31</b> : Le taux d'isolement d' <i>A.baumannii</i> par rapport aux souches hospitalières du 2014 jusqu'au 2017.....	52
<b>Figure 32</b> : Le taux de mortalité chez les cas porteurs.....	53
<b>Figure 33</b> : La répartition des isolats d' <i>A.baumannii</i> selon les services d'hospitalisation....	54
<b>Figure 34</b> : La Répartition des souches d' <i>A.baumannii</i> selon la nature des prélèvements...55	
<b>Figure 35</b> : La répartition des isolats d' <i>A.baumannii</i> selon les types d'infection.....	56
<b>Figure 36</b> : La répartition des souches d' <i>A.baumannii</i> selon le sexe.....	57
<b>Figure 37</b> : La répartition d' <i>A.baumannii</i> selon l'âge.....	58
<b>Figure 38</b> : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	59
<b>Figure 39</b> : Répartition des patients selon la nature des gestes invasifs pratiqués.....	60
<b>Figure 40</b> : L'antibiothérapie prophylactique reçue par les patients.....	61
<b>Figure 41</b> : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	62
<b>Figure 42</b> : Le taux de résistance d' <i>A.baumannii</i> aux antibiotiques testés.....	63
<b>Figure 43</b> : Test négatif de la recherche des céphalosporinases et des BLSE, à gauche milieu MH additionné d'Oxacilline, à droite milieu MH sans Oxacilline.....	64
<b>Figure 44</b> : Test négatif de la recherche des carbapénèmases de classe A, à gauche milieu MH additionné d'Oxacilline, à droite milieu MH sans Oxacilline.....	65
<b>Figure 45</b> : Augmentation du diamètre de l'imipénème.....	66

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Caractères enzymatiques et biochimiques

**Tableau 2** : La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation et les externes

**Tableau 3** : La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements

**Tableau 4**: La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon le type d'infection.

**Tableau 5** : Le taux d'isolement d'*A.baumannii* par rapport aux souches hospitalières de 2014 jusqu'à 2017

**Tableau 6** : La répartition d'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées

**Tableau 7** : La place d'*A.baumannii* au sein des germes les plus isolés.

**Tableau 8** : Le taux de mortalité des cas porteurs :

**Tableau 9** : Le taux de résistance d'*A.baumannii* aux antibiotiques testés.

**Tableau 10** : La répartition des souches d'*A.baumannii* selon le sexe.

**Tableau 11** : La répartition d'*A.baumannii* selon l'âge :

**Tableau 12** : La répartition des patients selon les antécédents médicaux :

**Tableau 13** : Répartition des patients selon les gestes invasifs pratiqués

**Tableau 14** : L'antibiothérapie prophylactique reçue par les patients

**Tableau 15** : La répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

**Tableau 16** : Comparaison de la répartition d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements

**Tableau 17** : Comparaison de la répartition de l'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées

**Tableau 18** : Comparaison de la répartition de l'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes les plus isolées.

**Tableau 19** : Comparaison des taux de résistance à *A.baumannii*



*Synthèse*

*Bibliographique*

## **Introduction :**

La première décennie du 21<sup>ème</sup> siècle a vu une augmentation de l'incidence des infections dues à plusieurs bactéries hautement résistantes aux antimicrobiens dans les hôpitaux du monde entier. *Acinetobacter baumannii* est un de ces organismes qui est passé d'un agent opportuniste respiratoire occasionnel à un agent d'infection nosocomiale majeur.(1)

Cet organisme a marqué une évolution impressionnante à la résistance aux agents antimicrobiens disponibles, en terme de rapidité et de diversité des mécanismes et de matériels génétiques mis en jeu (2) ; il a été démontré qu'*A.baumannii* multirésistant possède un potentiel génétique important à transporter et à transférer ces divers déterminants de la résistance aux antibiotiques qu'il possède, cela le place parmi les organismes qui menacent l'arsenal thérapeutique actuel.(3)

En outre, *A.baumannii* a démontré une stabilité robuste et une capacité incroyable de survivre et à persister sur des objets inanimés des milieux hospitaliers(4), provoquant des flambées d'infections associées aux soins de santé, y compris: les bactériémies, les infections des voies urinaires et les méningites secondaires, ainsi, il est fortement impliqué dans la pneumonie hospitalière, notamment la pneumonie des patients hospitalisés dans les unités respiratoires supérieures et dans les unités de soins intensifs(5). En raison de la résistance croissante aux carbapénèmes et l'émergence et la propagation des souches résistantes à la colistine, le traitement des ces infections est devenu presque impossible dans certains cas.(6)

## **Objectifs :**

Le but de cette étude est d'isoler des souches d' *A.baumannii* à partir des prélèvements des patients hospitalisés et externes au niveau de l'hôpital BELLOUA , puis l'étude de la fréquence de survenue de cet opportuniste parmi les germes isolés au sein du même hôpital, ainsi que, la détermination de son profil de résistance aux antibiotiques et les mécanismes de résistance mis en jeu par des tests complémentaires phénotypiques.

## Chapitre I : Présentation d'*Acinetobacter baumannii*

### 1. Histoire et taxonomie :

L'histoire du genre *Acinetobacter* remonte au début du XX<sup>ème</sup> siècle, quand Beijerinck a isolé du sol un microorganisme appelé *Micrococcus calcoaceticus*. Au cours des décennies suivantes, des organismes similaires ont été décrits et assignés à au moins 15 genres et espèces différents, dont : *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii* , *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratus* et *Achromobacter mucosus*.(7)

En 1968, Baumann a publié une étude complète et conclu que les différentes espèces énumérées ci-dessus appartenaient à un seul genre, pour lequel le nom *Acinetobacter* a été proposé, et qu'une sous-classification ultérieure en différentes espèces basée sur les caractéristiques phénotypiques, n'était pas possible.

Ce n'est qu'en 1986 et grâce aux techniques d'hybridation ADN/ADN, que Bouvet et Grimont sont parvenus à distinguer 12 espèces génomiques, dont sept ont reçu des noms d'espèces, tandis que, les autres ont été provisoirement numérotés.(8)

Aujourd'hui, le genre *Acinetobacter* est un groupe complexe et hétérogène, défini comme appartenant à la famille des Moraxellaceae de l'ordre de Gammaproteobacteria du phylum des protobacteria(9), et composé de 55 espèces avec des noms valides (**annexes I**) . L'identification des espèces est réalisée par diverses méthodes moléculaires telles que : l'hybridation ADN-ADN, l'analyse de restriction d'ADN ribosomique amplifiée, le typage de séquences multi-locus et les données de séquences génomiques.(10)

Parmi les espèces d'*Acinetobacter*, *A.baumannii* a reçu une attention significative de la part du public, des scientifiques et des communautés médicales. En effet, elle représente plus de 90% des isolats cliniques dans le monde entier, et a des caractéristiques qui la différencient des autres espèces d'*Acinetobacter* en termes de pathogénicité, épidémiologie et résistance aux antibiotiques. Au laboratoire, *A.baumannii* est représentée par un groupe de quatre espèces, dénommé le complexe *A.calcoaceticus* qui comporte : *A.calcoaceticus*,

*A.baumannii*, *Acinetobacter genomic species 3(A.pitii sp novo)* et *Acinetobacter genomic species 13TU (A.nosocomialis sp novo)*, ces espèces présentent des similitudes phénotypiques et sont difficiles à différencier.(9)

## **2. Habitat et épidémiologie :**

Les organismes appartenant au genre *Acinetobacter*, sont souvent considérés comme omniprésents, ils se rencontrent dans le sol, l'eau douce et dans les produits alimentaires (lait, viande, volailles). Chez l'homme, ces organismes sont fréquemment isolés de la peau, de la salive, des urines, et des localisations humides (aines, fosses antécubitales, creux axillaires, espaces interdigitaux).(11), (12), (13)

Bien que l'existence omniprésente d'*A.baumannii* dans la nature, ait été considérée comme une fausse idée commune par certains auteurs, plusieurs études récentes, ont indéniablement mis en évidence la présence de réservoirs extrahospitaliers (sol, l'eau et les animaux).(14) Chez l'homme sain, *A.baumannii* ne se trouve que rarement dans la microflore normale de la peau, (3% au plus de la population est colonisée par la bactérie). Fait intéressant, *A.baumannii* a été récupéré sur 22% des poux corporels prélevés chez des sans-abri; suggérant un autre réservoir important pour le pathogène.(13)

En environnement hospitalier, les milieux d'isolement d'*A.baumannii* sont multiples : le matériel d'assistance respiratoire (respirateurs, humidificateurs d'air), dans les chambres des malades (matelas, thermomètres, laryngoscope, fenêtres, tables de chevet), sur les objets humides (lavabo, savons), dans l'air, sur le sol des services et sur le personnel soignant.(15)

*A.baumannii* est responsable de flambées soudaines, occasionnelles, inattendues et souvent difficiles à contrôler (16).

### **2.1 Epidémiologie mondiale :**

Aux Etats-Unis et en Europe, *A.baumannii* est estimé être la cause de 2% à 10% de toutes les infections à gram négatif dans les unités de soins intensifs, avec une morbidité élevée et un taux de mortalité élevé surtout chez les patients immunodéprimés, allant de 26.5 % à 91%.(17)

*A. baumannii* est une des causes d'infections les plus fréquentes à la suite des catastrophes naturelles (tremblement de terre Marmara Turquie 1999) et les victimes des champs de bataille (épidémie d'*A.baumannii* aux USA suite au retour des soldats qui ont combattu en Irak ou en Afghanistan en 2003).(18)

Des augmentations de la résistance ont été notées pour tous les antimicrobiens chez des isolats prélevés dans la région Asie-Pacifique, allant jusqu'à 19,1% pour Céfotaxime et à 38,9% pour Lévofloxacine. La résistance a également augmenté significativement en Afrique (notamment aux Pipéracilline-Tazobactam, Céftriaxone, Céfépime, Amikacine, Méropénème et résistance à la Lévofloxacine) et en Europe (y compris Pipéracilline-Tazobactam, Céftriaxone, Céfotaxime, Lévofloxacine, Amikacine, Minocycline, Méropénème et résistance au Céfépime). (18)

Le taux de résistance à l'imipénème d'*A.baumannii* provenant d'une collection mondiale en 2010 a atteint des taux de résistance supérieurs à 50%. À Brooklyn, dans l'État de New York, la surveillance à l'échelle de la ville a révélé qu'environ 2 isolats sur 3 étaient résistants aux antibiotiques carbapénèmes (19).

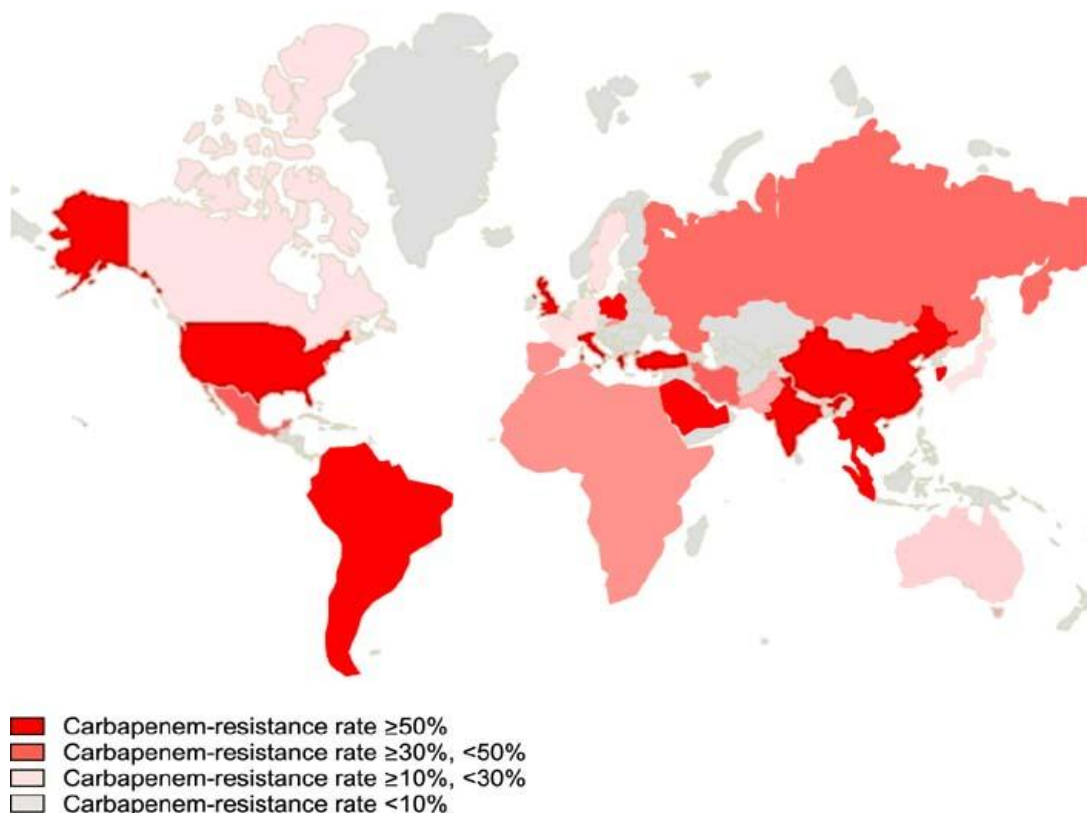


Figure 1: Épidémiologie mondiale des souches d'*Acinetobacter* résistantes aux carbapénèmes (19).

## 2.2 .Les pays du bassin méditerranéen :

En Tunisie, à l'hôpital Tahar Sfar, durant une période allant de 2006 à 2008, 380 souches d'*A.baumannii* ont été isolées chez des malades hospitalisés dans le service de réanimation (71%) et de chirurgie (18%) (20).

Au Maroc une étude menée sur 312 patients ayant présenté une infection nosocomiale due à *A.baumannii* au cours d'une période allant de 2009 à 2011 ; 4% des patients hospitalisés au cours des premières 48 heures, ont contracté une infection à *A.baumannii* en 2010, en 2011 le taux atteignait de 9.9% (21).

## 3. Les caractères bactériologiques :

### 3.1 Les caractères morphologiques :

*A.baumannii* sont des diplo-coccobacilles, Gram négatif, d'environ 2 à 3µm de diamètre, immobiles, asporulés, parfois capsulés et non pigmentés (22).

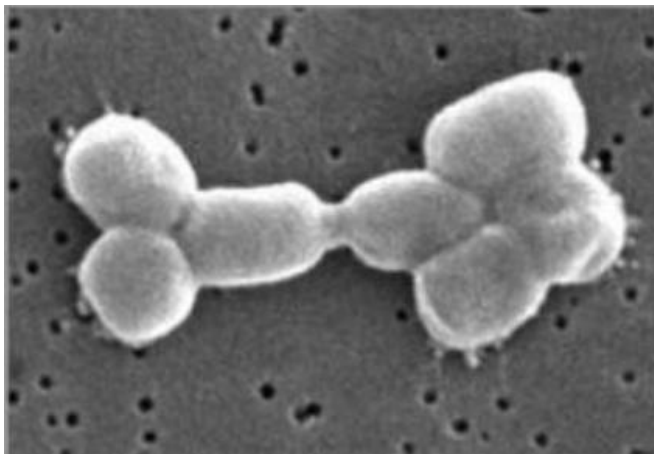


Figure 2 : La morphologie d'*A.baumannii* sous microscopie électronique à balayage (23).

### 3.2 Les caractères cultureux :

*A.baumannii* est un aérobie strict, il pousse sur les milieux usuels (gélose nutritive au sang, gélose Mac conkey, Hektoen), à une température d'incubation de 44° C (critère essentiel dans le diagnostic différentiel avec les autres espèces qui poussent à 37° C) en formant des

colonies arrondies de 1 à 3 mm de diamètre, convexes, ayant un aspect lisse, parfois mucoïde, à contours réguliers (24).

Les souches capsulées d'*A.baumannii* forment sur la boîte des colonies muqueuses de couleur blanche-grise (elles sont dites « Smooth » ou lisses), alors que les souches non capsulées présenteront des colonies non muqueuses, d'aspect rugueux, de couleur blanche-grise et de taille plus petite (elles sont dites « Rough » ou rugueuses) **figure 3**.



**Figure 3** : Cultures des souches d'*A.baumannii* sur gélose Trypticase soja, à gauche : des colonies «smooths» ou lisses, à droite : des colonies «rough» ou rugueuses (24).

### 3.3 Les caractères biochimiques :

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries aérobies, non-fermentaires, catalase-positives et oxydase négatives. Les *Acinetobacter* ont un certain nombre de caractéristiques métaboliques typiques, liées en grande partie à leur utilisation limitée des glucides en tant que source unique de carbone pour l'énergie, avec des voies métaboliques essentiellement limitées au D-glucose, D-ribose, D-xylose et L-arabinose. Cependant, l'acidification de certains sucres, y compris le glucose, l'arabinose, le cellobiose, le galactose, le lactose, le maltose, le mannose, le ribose et le xylose, via une aldose déshydrogénase, a été documentée. *Acinetobacter baumannii* utilise un système de cytochrome dans sa chaîne de transport d'électrons avec une inhibition complète de l'activité de la nicotinamide adénine dinucléotide NADH oxydase évidente après une exposition au cyanure (25).

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 [H<sub>2</sub>S (-)], de tryptophanase [IND(-)], de désoxyribonucléase et de bêta-galactosidase [ONPG (-)].
- Absence de gélatinase [GEL (-)].
- Absence de nitrates réductase [NIT (-)] (17)

Tableau1 : caractères enzymatiques et biochimiques

OX	CAT	GLU	LAC	ARA	SOR
-	+	+	-	+	-
CIT	LDC	ODC	GEL	URE	γGT
+	-	-	-	-	-

#### 4. Les facteurs de virulence :

*A. baumannii* est considéré comme un pathogène de qualité inférieure, cependant, il contient plusieurs facteurs de virulence, qui ont été identifiés par séquençage de nombreux génomes, l'application de méthodes de manipulation du génome bactérien pour générer des mutants déficients en gènes, ainsi que l'utilisation de modèles animaux (26), (27).

##### 4.1 Les facteurs de virulence liés à la surface d'*A.baumannii* :

###### 4.1.1 L'AbOmpA :

L'AbOmpA (précédemment appelée l'Omp38) est une porine trimérique ayant une taille de 1.3 nm de diamètre, agit comme un pore de diffusion générale, c'est l'une des porines les plus abondantes à la membrane externe chez *A.baumannii* et également le facteur de virulence le mieux caractérisé (28).

Au stade précoce de l'infection à *A.baumannii*, l'AbOmpA se localise aux mitochondries des cellules épithéliales et induit l'apoptose de celles-ci en libérant des molécules

porapoptiques telles que le cytochrome c et Le facteur inducteur de l'apoptose (AIF), qui sont responsables de la dégradation de l'ADN chromosomique (29).

#### 4.1.1.1 Induction de la cytotoxicité par ciblage nucléaire :

Le ciblage nucléaire de l'AbOmpA est un phénomène constant dans différents types de cellules, telles que les cellules épithéliales, les fibroblastes et les macrophages.

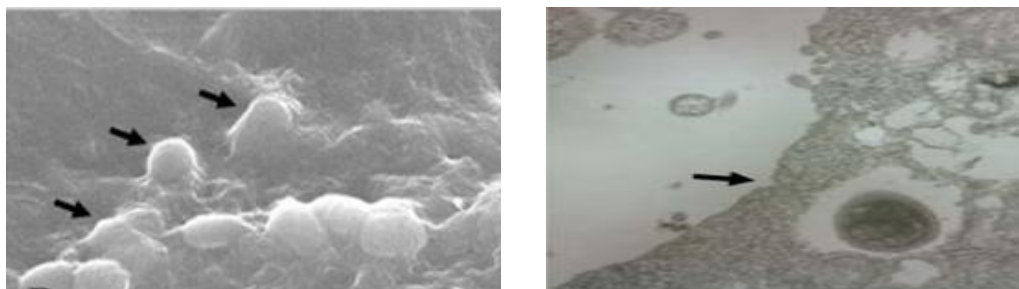
Une fois à l'intérieure de la cellule eucaryote, l'AbOmpA se déplace vers le noyau par un nouveau signal de localisation monopartite (NLS) et dégrade l'ADN chromosomique par une activité enzymatique type DNAase type I (30), (31), (32).

#### 4.1.1.2 L'adhérence et l'invasion des cellules épithéliales : (33), (34)

Le degré d'invasion d'*A.baumannii* est relativement faible par rapport a celui d'autre pathogènes invasifs tels que, *Escherichia coli*, *Campylobacter upsaliensis*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Yersinia enterocolitica*.

*A.baumannii* envahit ces cellules par un mécanisme semblable à une fermeture à glissière, qui implique des mécanismes d'absorption dépendant des micros filaments et des microtubules.

Les bactéries internalisées se localisent dans des vacuoles liées à la membrane.



**Figure 4 :** Micrographies électroniques montrant l'internalisation d'*A.baumannii* dans les cellules épithéliales. A gauche des flèches montrant l'interaction d'*A.baumannii*, à droite : la membrane cellulaire a été fusionnée après l'internalisation bactérienne (33).

#### 4.1.1.3 Capacité à persister et accroître dans le sérum humain :

Le facteur H, principal régulateur de la voie alternative du complément, interagit avec l'AbOmpA et se lie à la surface d'*A.baumannii*, permettant ainsi à ce pathogène de s'échapper à la destruction par activation du complément. (35)

#### 4.1.1.4 La résistance aux antibiotiques :

La perturbation du gène *ompA* diminue significativement les CMI de plusieurs antibiotiques (chloramphénicol, aztéoname, acide nalidixique) suggérant que l'AbOmpA participe à l'extrusion de ces derniers (36).

#### 4.1.2 Les exopolysaccharides capsulaires et les LPS :

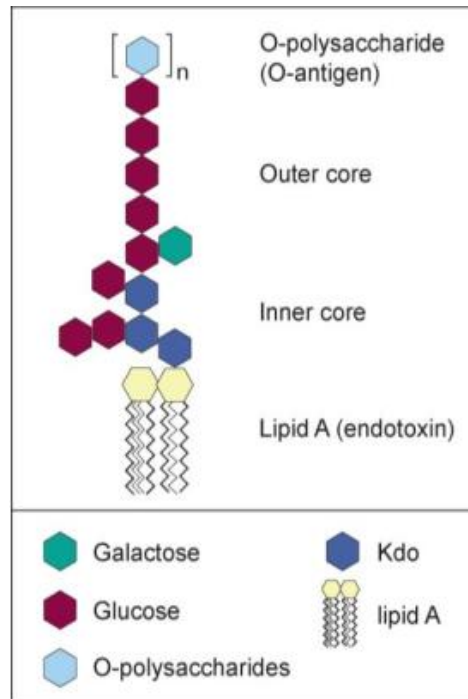
Le polysaccharide capsulaire est connu pour bloquer l'accès du complément à la paroi cellulaire microbienne et pour empêcher le déclenchement de la voie alternative d'activation du complément, comme démontré dans des modèles expérimentaux des infections à Gram négatif.(37)

Chez *A.baumannii*, le nombre et la prévalence des sérotypes capsulaires ne sont pas encore connus.(38)

De nombreux isolats cliniques d'*A.baumannii* contiennent un groupe de gène appelé le locus k, qui détermine la production des polysaccharides complexes, conférant à ce pathogène une protection contre la destruction par le complément hôte et une résistance aux antibiotiques peptidiques.

De nombreuses études ont montré que lorsque l'*A.baumannii* est cultivé en présence de certains antibiotiques en dessous de leurs CMI, ces derniers induisent une hyperproduction des exopolysaccharides par augmentation de la transcription du gène k, par conséquent, *A.baumannii* acquerra une résistance accrue au sérum humain (39), (40).

Le LPS est un schéma moléculaire important associé aux BGN, il est composé de lipide A (endotoxine), d'oligosaccharides de noyau interne et externe et de polysaccharides liés à O (l'antigène O) (41).



**Figure 5 :** Schéma du LPS provenant de la souche 19606 d'*A.baumannii* (41)

Le LPS initie une réponse inflammatoire critique dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes envahissants. Cependant, cette inflammation induite par le LPS peut entraîner une pathologie faisant de cette molécule un important facteur de virulence.

Le LPS produit par *A.baumannii*, comme celui produit par d'autres BGN, est responsable d'une toxicité létale chez la souris, au cours de la septicémie à *Acinetobacter*, le LPS est impliqué dans la résistance au complément dans le sérum humain et agit en synergie avec l'exopolysaccharide capsulaire (42), (43).

#### 4.1.3 Les systèmes de sécrétion des protéines :

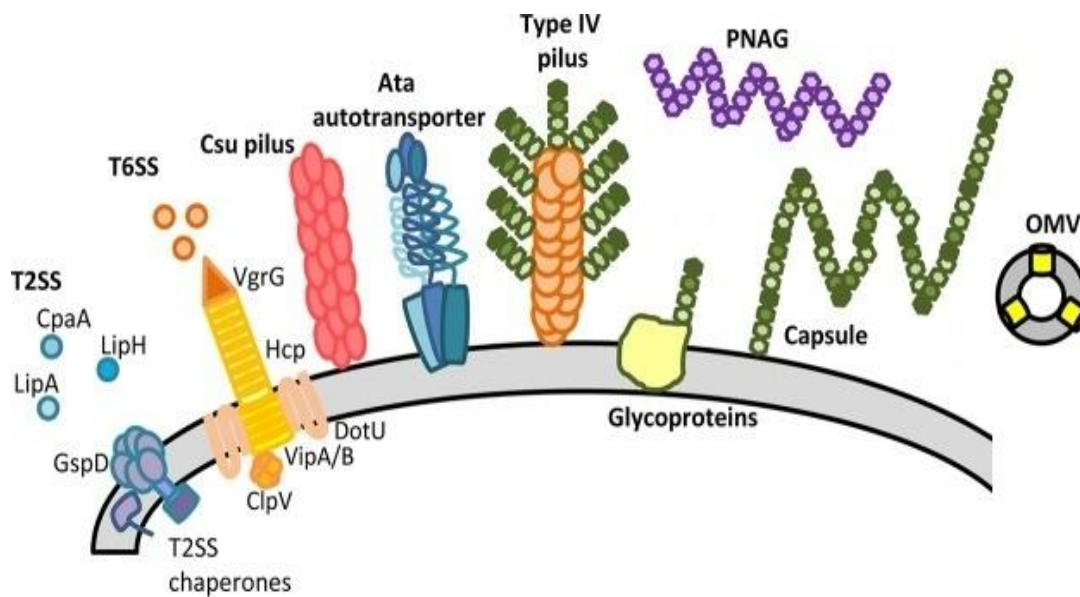
Les systèmes de sécrétion des protéines sont des nano machineries des membranes externes des BGN, permettant la délivrance des protéines virulentes et parfois l'ADN bactérien aux cellules hôtes (44).

Les systèmes de sécrétion de protéines identifiés chez *A.baumannii* : (45),(46)

Le T2SS (pour type 2 secretion system) : est un complexe multi protéique composé de 12 à 15 protéines, assure la translocation des lipases (LipA, LipH et LipAN) et le métallopeptidase CpaA.

Le T4SS (type 4 secretion system) : s'agit d'une protéine membranaire trimerique, qui assure la formation des biofilms, l'adhérence à des composants de la matrice extra cellulaire (collagène I, III et IV).

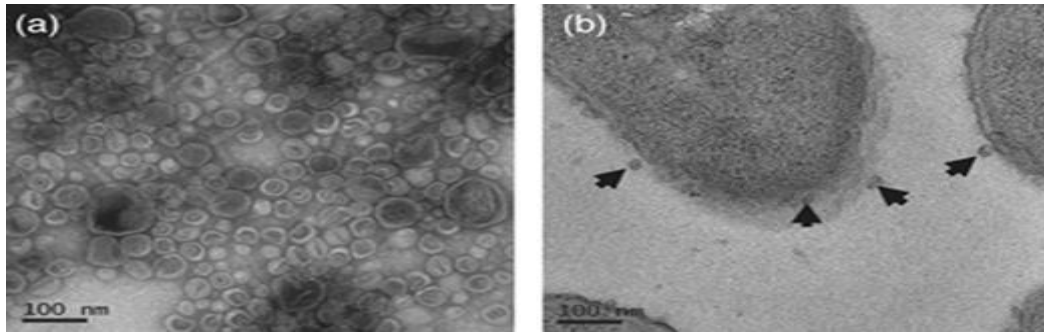
Le T6SS (type 6 secretion system) : utilisé pour injecter les protéines effectrices, tuer les bactéries concurrentes et le transfert horizontal des gènes, qui contribuent à la résistance aux antimicrobiens.



**Figure 6 :** Composants de la surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez *Acinetobacter baumannii* (47).

#### 4.1.4 Les vésicules de membrane externe :

Les OMVs sont des nano vésicules sphériques de 20 à 200 nm de diamètre, secrétées par la membrane externe de multiples BGN, ces vésicules délivrent divers facteurs de virulence à l'intérieure des cellules hôtes et permettent aux bactéries d'interagir avec ces cellules sans qu'il y ait un contact étroit entre elles. (48),(49).



**Figure 7 :** Micrographies électroniques à transmission de l'OMV dérivé d'*A.baumannii* (a) des OMV préparées à partir du surnageant acellulaire de l'*A.baumannii* DU202. (b) Sections d'*A.baumannii* DU202. Les flèches indiquent le bourgeonnement des OMV des bactéries(50).

Les OMV d'*A.baumannii* abritent des facteurs de virulence tels que : l'AbOmpA, CsuA / B, CsuC, CsuD, hémolysine putative, sérine protéase putative, superoxyde dismutase Cu / Zn, protéine fimbriale, la bactérioferritine, le transporteur de la superfamille RND, la pompe putative d'efflux de type résistance- nodulation – division RND, la protéase putative et des enzymes biologiques liée à la propagation de la résistance aux antibiotiques (transfert horizontal de gène *oxa-24* carbapénémases) (50).

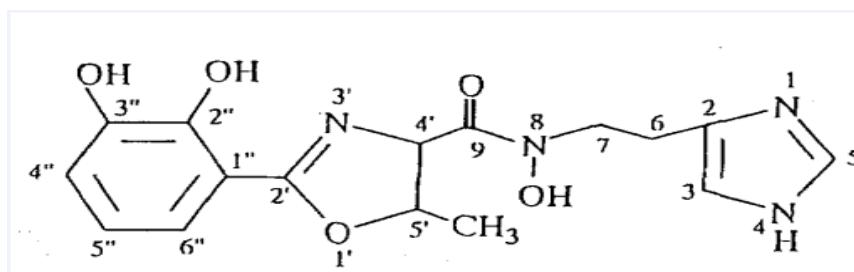
Les OMV d'*A.baumannii* constituent un véhicule important pour la livraison de l'AbOmpA aux cellules hôte avec laquelle, elle interagit par l'intermédiaire des radeaux lipidiques (34).

#### 4.2 Les systèmes de capture de fer chez *A.baumannii* :

L'immunité nutritionnelle est un processus par lequel l'organisme rend le fer inaccessible par les bactéries pathogènes envahissantes, cependant, ces dernières peuvent surmonter à cette limitation en fer par deux mécanismes généraux : contact étroit entre la bactérie et la source exogène du fer ou de l'hème et l'élaboration des chélateurs de fer extracellulaire : sidérophores (51).

*A.baumannii* ne peut pas acquérir le fer provenant de la lactoferrine et de la transferrine, cependant, cinq groupes de gènes codant pour la synthèse et le transport de sidérophores ont été découverts chez ce pathogène(52).

L'acinetobactine est un sidérophore catechol- hydroxamate, c'est un dérivé non cyclique de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque DHBA, lié à la L-thréonine et la N-hydroxyhistamine (53).



**Figure 8 :** Structure d'acinetobactine (53).

Aucune des souches d'*A.baumannii* n'utilise l'hémoglobine humaine comme source de fer.

Les analyses d'homologie ont identifié trois systèmes putatifs codés dans le groupe de gènes de l'acinetobactine : (54)

Le système *basABCDEFGHIIJ*, code pour les protéines nécessaires à la biosynthèse de l'acinetobactine, tandis que, le système *basABCDEF* code pour des protéines constituant un système d'efflux sidérophore de la famille ABC (pour transporteur ATP binding cassette), impliquée dans la sécrétion de l'acinetobactine, alors que, le système *barAB* joue un rôle important dans la translocation des complexes ferrique-acinetobactine dans les cellules bactériennes. Le gène *entA*, situé en dehors de ce groupe de gènes, est requis pour la production de DHBA.

Ainsi, *A.baumannii* code pour les systèmes putatifs d'importation de fer ferreux : le *feoAB* et son régulateur *feoC*.

### 4.3 La formation de biofilms

#### 4.3.1 définition du biofilm :(55)

Les biofilms sont des structures complexes et bien organisées de cellules microbiennes attachées à une surface et entourées d'une matrice auto-produite de substances polymères extracellulaires, qui sont composées principalement de polysaccharides et de protéines.

#### 4.3.2 les étapes de formation du biofilm :(56), (23)

Les microorganismes semblent initier la formation d'un biofilm en réponse à une pression environnementale, comme : la température et l'indisponibilité en oxygène ou en nutriment

L'observation directe des biofilms par microscopie, ainsi que les nombreuses études génétiques réalisées sur les biofilms, ont conduit à un modèle de développement en 05 étapes :

➤ **Conditionnement de la surface :**

Le film conditionnant constitue la première étape de la formation du biofilm, il est composé de plusieurs substances (protéines, glucides et minéraux) issus du milieu environnant, il constitue une base sur laquelle le biofilm pousse en stimulant l'adhésion microbienne.

➤ **L'adhésion :**

Elle est généralement divisée en deux phases : l'adhésion réversible et l'adhésion irréversible :

L'adhésion réversible consiste dans un premier temps en l'interaction des charges en milieu liquide avec une surface solide (attraction correspondante aux forces de Van der Waals et des forces de répulsion électrostatique), la fraction des cellules atteignant la surface s'adsorbe de manière réversible ; si les forces répulsives sont supérieures aux forces d'attraction, ces bactéries se détacheront de la surface.

Lors de l'adhésion irréversible, un certain nombre de cellules adsorbées de manière réversible restent immobilisées et deviennent irréversiblement adsorbées. Au fur et à mesure que les bactéries se multiplient leur adhésion devient plus solide et elles se différencient, en modifiant leur schéma d'expression génique de manière à favoriser leur survie. Ce processus est habituellement le résultat d'un type de communication bactérienne appelée Quorum Sensing (QS).

➤ **Formation de micro-colonies :**

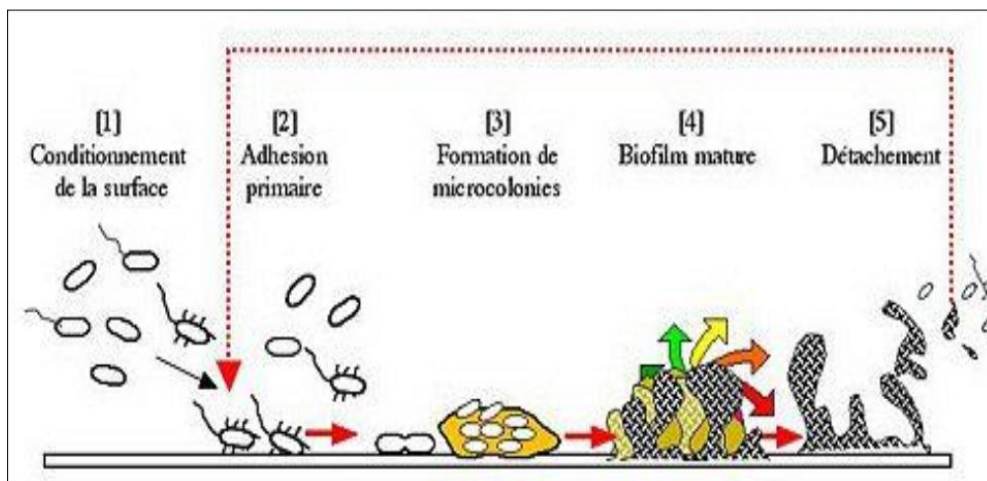
Les microorganismes attachés se divisent et forment des micro-colonies.

➤ **Maturation de biofilm :**

Elle est caractérisée par la sécrétion de la matrice extracellulaire par les microcolonies, le biofilm devient épais, grand et mature.

➤ **Dispersion du biofilm :** (Appelée aussi phase planctonique)

Sous l'effet, de certaines conditions de stresses ou de carences, et du vieillissement du biofilm les cellules microbiennes se détachent du biofilm et se dispersent pour adhérer à des nouvelles surfaces et former un nouveau biofilm.



**Figure 9 :** Les étapes de la formation d'un biofilm (23)

#### 4.3.3 Biofilms et la résistance :(57), (58)

La résistance des biofilms aux antibiotiques est due principalement à la matrice polymérique, qui agit comme barrière réduisant ou empêchant la diffusion des agents antimicrobiens, ainsi, le biofilm est un microenvironnement qui permet le contact de cellule à cellule et, éventuellement, le transfert horizontal des gènes de résistance.

Pour les désinfectants chimiquement réactifs tels que le chlore, l'iode et les peroxygènes, et pour les antibiotiques hautement chargés, tels que les glycopeptides, le glycocalyx affecte en effet grandement la capacité de l'agent antimicrobien à atteindre les cellules profondes du biofilm.

#### 4.3.4 biofilms et maladies : (59)

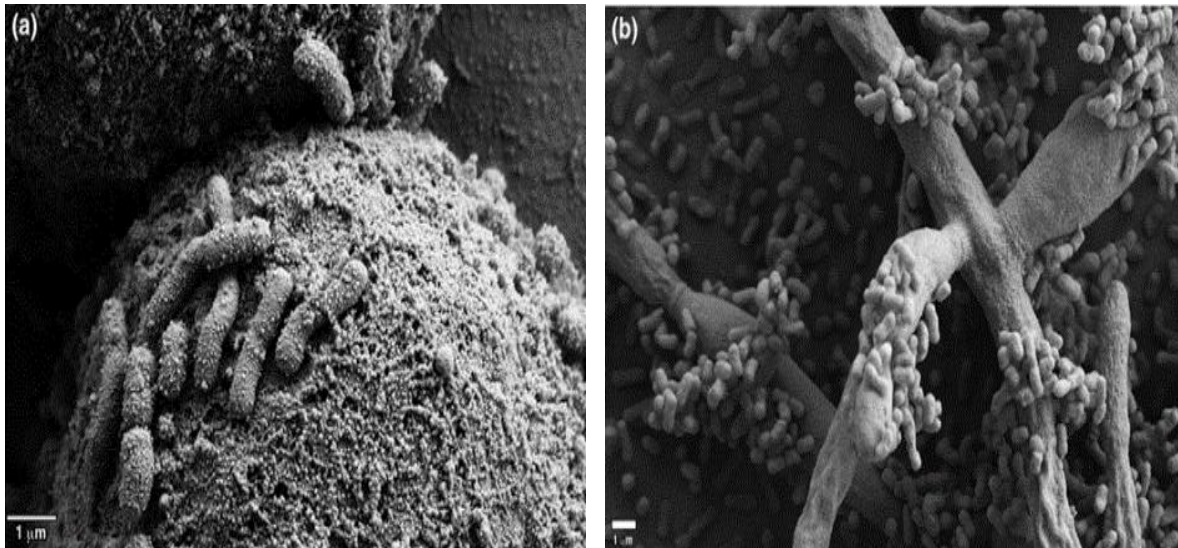
Le développement d'une infection dont la physiopathologie repose sur l'existence d'un biofilm représente une situation grave aux conséquences importantes et au pronostic parfois précaire. Ces infections sont souvent chroniques et/ou récidivantes et recouvrent des situations difficiles à gérer : bactériémies/septicémies récurrentes par « planctonisation » de microorganismes constitutifs du biofilm, espèces bactériennes non-cultivables, inflammation chronique, arrêts de cicatrisation, dissémination d'embols septiques (infections sur prothèses valvulaires ou vasculaires).

- Biofilm et inflammation chronique :

Une fois un biofilm établi, sa fragmentation brutale peut causer des embols métastatiques dramatiques (embol septique cérébral). Les bactéries planctoniques quittent périodiquement le biofilm, se multiplient et se dispersent dans la circulation.

#### 4.3.5 La formation de biofilm chez *A.baumannii* :

La formation de biofilm est considérée comme l'un des principaux facteurs de virulence communs à un grand nombre d'isolats cliniques d'*A.baumannii*, cet opportuniste peut interagir avec plusieurs types de surfaces, notamment : les surfaces abiotiques des milieux hospitaliers, les surfaces biotiques (cellules épithéliales humaines) et même des composants de la flore microbienne humaine, qui peut servir de réservoir telles que : les filaments de *Candida albicans*.(28)

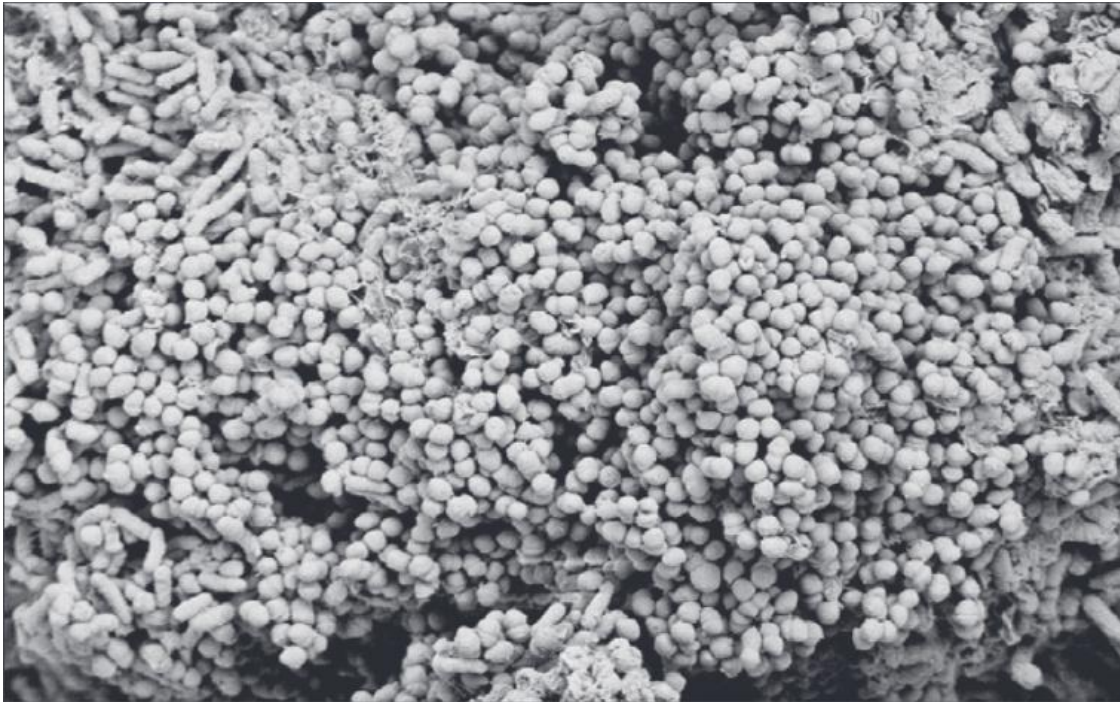


**Figure 10 :** Microscopie électronique à balayage montrant l'adhésion d'*A.baumannii* sur les surfaces biotiques, (a) de cellules d'*Acinetobacter baumannii* attachées à la surface d'une cellule épithéliale humaine alvéolaire. (b) cellules ©*Acinetobacter baumannii* attachées à la surface de filaments de *Candida albicans* (28).



**Figure 11 :** Micrographies SEM de biofilm in vitro d'*A. baumannii* formé à la surface d'une lamelle de verre (60)

La morphologie et l'extension du biofilm formé par *A.baumannii* varient, en fonction de la surface, de biofilms rares et dispersés à des biofilms matures, avec une matrice abondante recouvrant toute la surface des échantillons observés.



**Figure 12 :** Micrographies SEM (d'un biofilm polymicrobien cultivé dans la lumière d'un cathéter urinaire. Les espèces identifiées par les méthodes de culture étaient *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *A. baumannii* (60).

#### 4.3.6 Les facteurs impliqués dans la formation des biofilms chez *A.baumannii* : (61)

- La production de pilus médiée par le système d'assemblage usher-chaperone *cusA /BABCDE* est nécessaire pour la fixation sur les surfaces abiotiques.
- Outre, l'AbOmpA, le biofilm associated protein BAP, est une autre protéine de surface impliquée dans la fixation des cellules bactériennes, qui semble être nécessaire dans le maintien de l'architecture de biofilm mature.
- Le gène *abaI* autoinducer synthase et l'opéron *pgaABC*, sont responsables de la production de la poly-β-La 1,6-N-acétylglucosamine PNAG, qui est un exopolysaccharide nécessaire au maintien de l'intégrité du biofilm dans les environnements dynamiques et stressants ainsi que, la protection contre les défenses innées de l'hôte.
- La molécule de détection du quorum 3-hydroxy-C<sub>12</sub>-HSL codée par le gène *abaI* autoinducer synthase, joue un rôle très important dans la formation des biofilms sur des surfaces abiotiques chez *A.baumannii*.

#### 4.3.7 L'antibiofilmogramme :

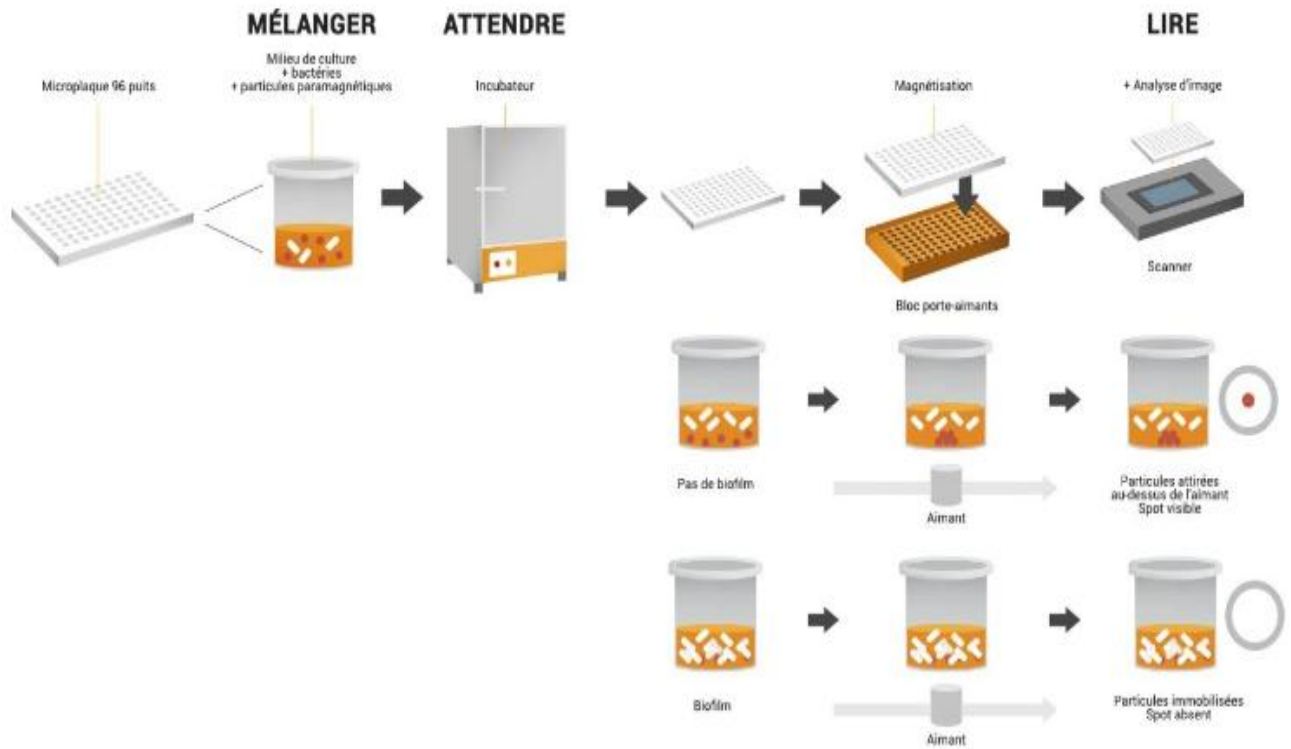
Les méthodes utilisées actuellement en routine en microbiologie clinique, ne tiennent pas compte des formes sessiles potentiellement présentes dans un biofilm **(62)**.

Bien que 65 % des infections humaines impliquent la formation d'un biofilm, il apparaît nécessaire que les approches choisies pour prédire l'activité des antibiotiques in vivo intègre la dimension « biofilm » des phénotypes bactériens retrouvés dans un contexte infectieux **(63)**.

- **Principe :**

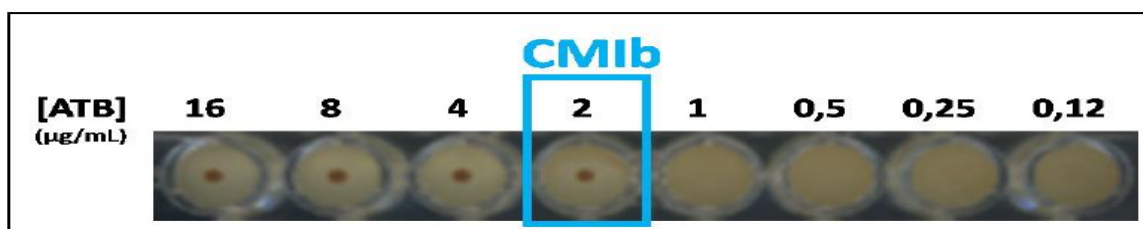
Le principe du test repose sur la visualisation du déplacement de microbilles magnétisables sous l'action d'un aimant, permettant de détecter la présence d'un biofilm, en présence ou en absence d'antibiotiques **(64)**.

Après incubation de la bactérie en milieu brain heart infusion (BHI) contenant des microbilles magnétisables, la microplaque est déposée sur un bloc contenant 96 mini-aimants centrés sous chaque puits. Après une minute de contact, les microbilles vont migrer vers le centre du puits, conduisant à la formation d'un spot rouge/marron, visible à l'œil nu qui est par la suite quantifié avec précision via un scanner et un logiciel d'analyse d'image. Cependant, en présence de biofilm, les microbilles piégées par la matrice sont bloquées, conduisant à l'absence de spot après aimantation **(65)**.



**Figure 13** : Protocole de la méthode biofilm Ring Test® (65)

Dans l'Antibiofilmogramme, des antibiotiques à différentes concentrations sont ajoutés au milieu de culture, dès le début de l'inoculation de la microplaque. Après 4 h d'incubation à 37°C, la microplaque est soumise à l'action du bloc aimanté. La présence d'un spot est alors significative de l'inhibition de la formation du biofilm par l'antibiotique à la concentration testée. À l'inverse, l'absence de spot est révélatrice de l'inefficacité de l'antibiotique à prévenir la formation de biofilm. Il est alors possible de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice du biofilm (CMib) pour chaque antibiotique testé (65).



**Figure 14** : Détermination de la CMib à partir de l'antibiofilmogramme (65).

#### 4.4 Les activités enzymatiques : (66)

*A. baumannii* ne semble pas produire de toxine spécifique, à l'exception de la prédiction génique d'une toxine reapeat in toxins (RTX) dans la souche ACICU, homologue de la toxine RTX de *V. cholerae*, qui agit dans la dépolymérisation du cytosquelette d'actine des cellules eucaryotes, ainsi , *A. baumannii* sécrète plusieurs estérases, phospholipases, protéases, aminopéptidases et uréases . La phospholipase D d'*A. Baumannii* est importante pour la résistance au sérum, l'invasion des cellules épithéliales et la pathogenèse dans un modèle d'infection par la pneumonie chez la souris.

### Chapitre II : la résistance aux antibiotiques :

#### 1. Définition de l'antibiotique :

On appelle « Antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique ayant la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte (67).

#### 2. Mode d'action des antibiotiques : (annexe II)

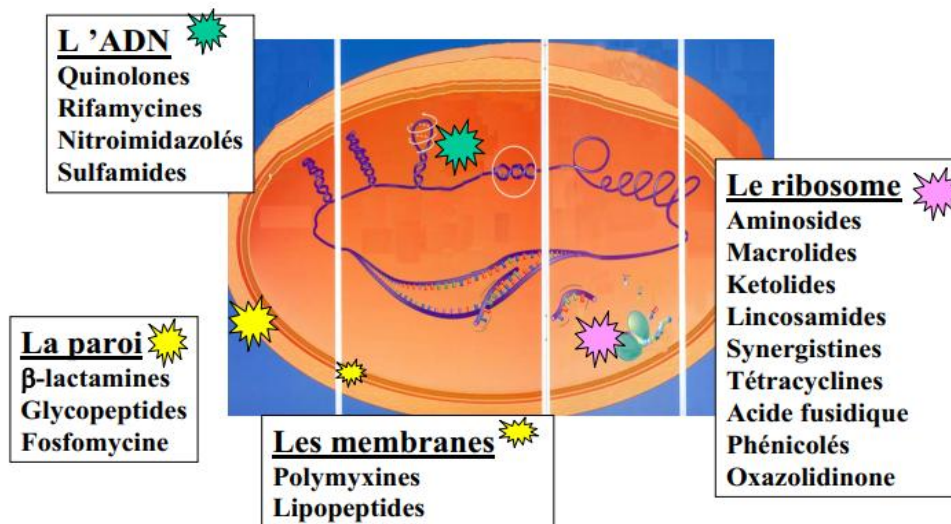


Figure 15 : Mécanisme d'action des différents antibiotiques (68)

#### 3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *A.baumannii* :

Au début des années 1970, les isolats cliniques d'*Acinetobacter* étaient sensibles à la Gentamicine, à la Minocycline, à l'acide nalidixique, à l'Ampicilline ou à la Carbénicilline, seuls ou en association., ils conservaient une susceptibilité au moins partielle contre les céphalosporines de troisième et de quatrième génération, les Fluoroquinolones, les

Aminoglycosides semi-synthétiques et les carbapénèmes, et près de 100% des isolats restent sensibles à l'imipénème (69).

L'émergence d'espèces d'*Acinetobacter* multirésistantes aux antimicrobiens est due à l'acquisition d'ADN étranger en effet, *A. baumannii* peut assembler et moduler une foule de mécanismes de résistance aux antimicrobiens pour survivre à la pression sélective qu'ils rencontrent, leur procurant ainsi un avantage écologique important en milieu hospitalier (70).

### 3.1 Les résistances naturelles :

En plus de la résistance naturelle par imperméabilité aux Pénicillines G et M, *A.baumannii* produit une céphalosporinase de type AmpC chromosomique, non inductible, le rendant naturellement résistant à plusieurs  $\beta$ -Lactamines notamment les : Aminopénicillines, Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> générations, Certaines Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération comme le Céfotaxime et la Céftriaxone, entre autre cette AmpC n'est pas inhibée par l'acide Clavulanique (71).

Plusieurs types de céphalosporinases ont été caractérisés chez ce pathogène, appelé maintenant *Acinetobacter* derives cephalosporinase (ADC).

*A.baumannii* possède également une Oxacillinase de classe D intrinsèque, appartenant au groupe des enzymes de type OXA-51. Le gène *oxa-51* est un marqueur génétique important dans l'identification d'*A.baumannii* au sein de l'espèce. Les enzymes OXA-51 sont capables d'hydrolyser les pénicillines (Benzylpenicilline, Ampicilline, Ticarcilline et Pipéracilline) et les carbapénèmes (Imipénème et Méropénème) mais, ne le font que très faiblement.

*A.baumannii* possède un nombre de porines réduit (imperméabilité naturelle) associé à la présence des pompes à efflux appartenant au système RND de type AdeIJK, naturellement active contre un large spectre d'antibiotiques y compris : le chloramphénicol, le Triméthoprime, mais pas les aminoglycosides.

*A.baumannii* est naturellement résistant à l'Ertapénème, à la Fosfomycine, au Triméthoprime, à l'acide pipémidique, à la Norfloxacin, aux furanes et est peu sensible à l'Aztéoname (20).

### 3.2 Les résistances acquises :

#### 3.2.1 Les $\beta$ lactamines :

Les mécanismes de résistance d'*A.baumannii* aux  $\beta$ -lactamines incluent des mécanismes enzymatiques par production d'enzymes : les  $\beta$ -lactamases et des mécanismes non enzymatiques qui impliquent : des modifications de la perméabilité membranaire liées à la perte ou à la diminution de production de porines, la surexpression de pompes d'efflux, et la modification des PLP.

##### 3.2.1.1 La production de $\beta$ -lactamases :(72), (52), (46)

✓ Les  $\beta$  lactamases de classe A :

Les  $\beta$  lactamases de classe A (pénicillinases) assurent l'hydrolyse des pénicillines à large spectre et sont sensibles aux inhibiteurs de  $\beta$  lactamases.

Une large gamme de pénicillinases ont été décrites chez cette espèce, il s'agit principalement des variants à spectre étroit (TEM-1, TEM-2, CARB-5, et SCO-1), qui confèrent la résistance à la Ticarcilline, et Pipéracilline, des variant à spectre étendu (TEM-92, TEM-116, SHV-2, SHV -5, SHV-12, CTXM-2, CTX-M-3, CTX-M-43, PAR-1, PAR-2, PAR-6, VEB-1, VEB-1a, VEB-3, GES -11 et GES-12) et des variant à activité carbapénémases (GES-14, KPC-2, KPC-3, KPC-4 et KPC-10).

La SCO-1 hydrolyse faiblement la Céfalotine, la Céfétazidime et le Céfépime.

✓ Les  $\beta$  lactamases de classe B :

Les  $\beta$  lactamases de classe B (les métallob- $\beta$  lactamases MBL) capables d'hydrolyser les carbapénèmes ainsi que tous les autres antibiotiques  $\beta$  lactamines, à l'exception de l'aztréoname. Ils diffèrent des carbapénémases des classes A et D par la présence d'un ion métallique dans le site actif, généralement le zinc, qui participe à la catalyse, ces enzymes ne sont pas inactivées par les inhibiteurs classiques des  $\beta$ -lactamases, mais sont inhibées *in vitro* par l'EDTA.

Bien que les MBL ne soient pas les carbapénémases prédominantes chez *A.baumannii*, plusieurs ont été décrites : les variants IMP (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6 et IMP-11)

## Chapitre II : La résistance aux antibiotiques

---

détectées dans le cadre des intégrons de classe 1, les variants VIM (VIM 2, VIM4), SIM-1 et NDM (NDM1, NDM2).

✓ Les  $\beta$  lactamases de classe C :

L'insertion de la séquence d'insertion IS-*Aba1* immédiatement en amont du codon d'initiation du gène *bla-ampC* a été démontrée comme étant responsable de l'apport de séquences promotrices entraînant une surexpression de ce gène. Ce gène hydrolyse la plupart des pénicillines, la Céfalotine, la Céfazoline, la Céfoxitine, la Céftrizidime et l'association des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase/  $\beta$ -lactamines, mais pas le Céfépime ou les carbapénèmes.

Ceci représente le mécanisme de résistance le plus fréquent chez *A.baumannii*.

✓ Les  $\beta$  lactamases de classe D :

Les enzymes de classe D (oxacillinases) constituent un groupe hétérogène qui possède la capacité d'hydrolyser aussi bien l'oxacilline et la Cloxacilline que les Benzylpenicilline. Ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique ni les autres inhibiteurs. En outre, certaines enzymes de cette classe possèdent une activité carbapénémase d'où le nom CHDLs pour carbapenem-hydrolysing classe D  $\beta$ -lactamases.

Chez *A. baumannii*, 6 sous-groupes phylogénétiques de  $\beta$ -lactamases de classe D ont été identifiés : l'oxacillinase naturelle chromosomique OXA-51/69 et 5 clusters d'oxacillinases acquises, OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 et OXA-235

Au moins 94 variant d'OXA-51 ont été répertoriés. Ce nombre important de variant du gène *bla<sub>OXA-51</sub>* est un indicateur du fait que, cette enzyme chromosomique a été soumise à une pression sélective considérable liée à l'utilisation d'antibiotiques. Lorsque les séquences d'insertion IS*Aba1* ou IS*Aba9* sont situées en amont du gène *bla<sub>OXA-51</sub>*, son expression est fortement augmentée, et corrélée à une diminution de la sensibilité aux carbapénèmes.

L'enzyme OXA-23 (originellement nommée ARI-1) est une enzyme acquise, qui partage 56% d'homologie avec OXA-51 au niveau protéique. Dix-huit variant d'OXA-23 ont été rapportés, constituant le groupe OXA-23-like, Ces gènes ont été retrouvés associés à la séquence d'insertion IS*Aba1*, située 25pb en amont du gène, fournissant ainsi une séquence promotrice pilotant la transcription du gène.

## Chapitre II : La résistance aux antibiotiques

---

Le groupe OXA-24/40-like est nommé d'après l'enzyme OXA-24 ou OXA-40. Tout d'abord identifiées comme deux enzymes séparées, de nouvelles analyses de séquençage ont montré qu'elles étaient en fait, non distinguables, les gènes *bla*<sub>OXA-40-like</sub> sont de localisation chromosomique ou plasmidique.

L'enzyme OXA-58 possède 3 variants codés par les gènes *bla*<sub>OXA-58-like</sub>, qui peuvent être localisés sur le chromosome ou sur un plasmide. Une étude a montré que le GC% de ces gènes était inférieur à celui du core génome d'*A. baumannii*, indiquant leur import à partir d'autres espèces bactériennes.

Les gènes de ce groupe sont fréquemment associés à la séquence d'insertion *ISAb*<sub>3</sub>, avec souvent une copie en amont et en aval du gène, formant un transposon composite. Dans plusieurs cas, la séquence d'insertion *ISAb*<sub>3</sub> située en amont des gènes *bla*<sub>OXA-58-like</sub> est interrompue par une autre séquence d'insertion telle *ISAb*<sub>2</sub>, *IS1008*, *IS18* ou *ISAb*<sub>825</sub>, ces promoteurs chimériques varient dans l'expression du gène *bla*<sub>OXA-58-like</sub> qu'ils induisent, suggérant que l'utilisation des carbapénèmes ait participé à la sélection de ces structures plus complexes.

Le premier cas d'enzyme OXA-143 a été rapporté chez une souche d'*A. baumannii* isolée en 2004 au Brésil, Le gène OXA-143 porté sur un plasmide de 30 kb, partage 88% d'identité de séquences d'acides aminés avec OXA-40, 63% avec OXA-23 et 52% avec OXA-58. Il a été montré que le GC% des gènes *bla*<sub>OXA-143-like</sub> était plus bas que le reste du génome d'*A. baumannii*, ce qui, avec la localisation exclusivement plasmidique de cette enzyme laisse penser que ces enzymes viendraient probablement d'autres espèces bactériennes.

Le dernier groupe rassemble les OXA-235-like, les séquences d'acides aminés déduites partageaient 54 à 57% d'identité avec OXA-23, OXA-24, OXA-58 et OXA-143, et 56% avec OXA-51. Les gènes *bla*<sub>OXA-235-like</sub> étaient encadrés par 2 séquences d'insertion *ISAb*<sub>1</sub>, et avaient une localisation chromosomique ou plasmidique.

### ➤ Les β lactamases à spectre étendu BLSE :

Les BLSE ont été retrouvées chez *A. baumannii*. L'évaluation de leur prévalence semble difficile au vu de la difficulté de leur diagnostic au laboratoire, en particulier en présence d'AmpC.

PER-1 a été la première enzyme de type BLSE retrouvée chez *A. baumannii* en Belgique, cette BLSE présente une résistance élevée aux pénicillines et aux céphalosporines à spectre étendu (CMI de la Céfotaxime 256 µg / ml, CMI de la Céfépime, 32 µg / ml), mais heureusement, elle ne confère pas de résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii*

D'autres enzymes de type BLSE ont également été identifiées chez *A. baumannii* : PER-2 ; PER-7 ; VEB-1 ; des variants de TEM (TEM-92, TEM-116 et TEM-150 ; GES-11, GES-12, et GES-14) ; ainsi que la carbenicillinase à spectre étendu CARB-10, capable d'hydrolyser le Céfépime et le Cefpirome mais pas le Céfotaxime ni la Céfotazidime ; ou encore au moins trois BLSE de type SHV (SHV-2, -5 et -12), ou 3 enzymes de type CTX-M (CTX-M-2, CTX-M-15 et CTX-M-43).

CTX-M-2, une BLSE caractérisée par une hydrolyse accrue du Céfotaxime et de la Céftriaxone, fait intéressant, la dissémination du gène *bla*<sub>CTX-M</sub> ne semble pas être aussi répandue dans cet organisme que chez les *Enterobacteriaceae*.

### 3.2.1.2 Les mécanismes non enzymatiques : (22), (46)

Les mécanismes de résistance non enzymatiques chez *A. baumannii* sont moins fréquents :

- Diminution de la perméabilité membranaire :

La perte de la protéine de membrane externe CarO suite à l'interruption du gène *carO* par différentes séquences d'insertion est à l'origine d'une résistance aux carbapénèmes, en l'absence de toute carbapénémase. D'autres protéines de la membrane externe ont également été identifiées comme un déterminant de la résistance aux β-lactamines : OMPs de 47 kDa, 44 kDa et 33 kDa, OMPs de 22 et 33 kDa, Heat-modifiable protein (HMP-AB) de 33-36 kDa et 43 kDa.

- Les pompes à efflux :

Semblent jouer un faible rôle dans la résistance aux β-lactamines chez *A. baumannii*. Les pompes RND : l'AdeABC l'AdeIJK sont les plus fréquents chez *A. baumannii*, elles présentent typiquement un large spectre de substrats incluant des antibiotiques, des antiseptiques ou des détergents.

La surexpression de l'AdeABC est associée à une augmentation du niveau de résistance à l'imipénème et au Méropénème, surtout lorsqu'elle est associée à l'expression des enzymes de type CHDL.

- Modification des Protéines Liant les Pénicillines :

plusieurs PLP ont été décrites chez *A.baumannii* PBP1a, PBP1b, PBP2, PBP3, PBP5/6, PBP6b et PBP7/8 La résistance aux carbapénèmes serait due à une baisse de l'affinité vis-à-vis des PLP par des mutations qui confèrent une diminution de l'expression de PLP2 et PLP6b.

### 3.2.2 Les aminoglycosides : (73)

La résistance aux aminosides chez *A.baumannii* est associée à plusieurs mécanismes :

Les mécanismes les plus répandus sont les enzymes modifiant les aminoglycosides (AME), en particulier les acétyltransférases (AAC), les nucléotidyltransférases (ANT) et les phosphotransférases.

Les acétyl-transférases confèrent la résistance à Kanamycine, à Tobramycine, à Dibécacine ; adényl-transférases confèrent la résistance à Streptomycine et Gentamicine, les phospho-transférases inactivent l'Amikacine. Ce processus entraîne la désactivation des groupes hydroxyle ou amino modificateurs des aminoglycosides, réduisant ainsi leur affinité pour la liaison cible.

Les AME sont souvent trouvés dans les intégrons de classe 1 et peuvent être localisés sur des plasmides ou des chromosomes, qui abritent des cassettes de gènes, facilitant le développement de la résistance.

Un autre mécanisme de résistance est la production de la méthylase de l'ARNr 16S (*armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *etrmtD*), ce mécanisme modifie le site de liaison cible pour les aminoglycosides (la sous-unité ribosomale 30S) entraînant une résistance élevée à tous les aminoglycosides, à la différence des AME. *ArmA* a été largement rapportée chez plusieurs souches d'*A.baumannii* conférant la résistance à tous les aminosides, Le gène *armA* codant pour cette méthylase est associé à un transposon composite de type Tn1548

Les pompes à efflux AdeABC et AbeM se sont avérées efficaces pour transporter la Gentamicine et, dans une moindre mesure, l'Amikacine et la kanamycine.

D'autres mécanismes moins courants de résistance aux aminoglycosides comprennent une absorption réduite et une diminution de la perméabilité.

### 3.2.3 Les Fluoroquinolones :(74)

Chez *A.baumannii*, l'acquisition de la résistance à ces antibiotiques est principalement liée à des mutations chromosomiques au niveau d'une région appelée «quinolone resistance determining region» (QRDR), notamment dans les gènes *gyrA* et *parC* codant les topoisomérases : l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV. Les mutations les plus courantes des codons d'acides aminés se produisent à Ser 83 et Gly 81 à l'intérieur de *gyrA*, et Ser 80 et Glu 84 au sein de *parC*, entraînant une diminution de l'affinité de ces antibiotiques au complexe enzyme-ADN.

Le mécanisme de résistance aux quinolones est l'acquisition des gènes à médiation plasmidiques, qui codent pour la production des Qnr (Quinolone résistance). Les Qnr sont des protéines ayant une structure très proche de l'ADN, ces protéines se fixent sur l'ADN gyrase en empêchant la formation du complexe sur lequel se fixent les Quinolones.

Ainsi la surexpression des systèmes d'efflux de type RND ( AdeABC, AdeIJK) et la pompe de type MATE ( AdeM ) contribuent également à la résistance aux Fluoroquinolones.

### 3.2.4 Les tétracyclines et cyclines : (22)

Deux types différents de résistance aux tétracyclines ont été bien expliqués chez *A. baumannii*. TetA et TetB sont des pompes d'efflux spécifiques à transposon ; TetB contrôle l'efflux de la tétracycline et de la Minocycline, tandis que, TetA est seulement responsable de l'efflux de la tétracycline. Le deuxième mécanisme est la protéine de protection ribosomale, qui protège le ribosome de l'effet de la tétracycline. Cette protéine est codée par le gène *tet (M)* ; il aide à protéger le ribosome contre la tétracycline, la Doxycycline et la Minocycline

Les cyclines, et notamment la tigécycline, sont sensibles aux systèmes d'efflux de type AdeABC et AdeIJK). Il a été rapporté qu'une mutation au niveau du gène *trm* codant pour une méthyltransférase a été associée à une diminution de la sensibilité vis-à-vis de la tigécycline chez des souches d'*A.baumannii*.

### 3.2.5 Les polymyxines : (75)

Au cours de la dernière décennie, la Polymyxine B et la Polymyxine E (colistine) sont utilisés comme «dernier recours» pour le traitement des infections provoquées par *A. baumannii* malgré leurs effets indésirables. Malheureusement, la résistance à la colistine chez *A. baumannii* a été signalée et conçue avec une grande inquiétude.

L'acquisition de la résistance est principalement liée à deux mécanismes l'altération du lipide A( composant du LPS) suite à des mutations au niveau de système de régulation à deux composantes PmrAB, et l'absence de production de LPS résultant de mutations dans les gènes *lpxA*, *lpxC* et *lpxD* qui codent pour les enzymes catalysant les premières étapes de la synthèse

Ainsi, la pompe à efflux EmrAB peut jouer un rôle dans la résistance à la Colistine chez *A.baumannii*.

### 3.2.6 Rifampicine : (9)

Une forte proportion de résistance à la Rifampicine résulte des mutations chromosomiques conduisant à des changements d'acides aminés dans le site actif, la résistance transférable à la rifampicine associée avec le gène *arr-2* a également été documenté chez *A. baumannii*. Ce gène code pour une ADP-ribosylante transférase, qui inactive par ribosylation la Rifampicine. Le gène *arr-2* a été identifié comme une cassette de gène dans une structure d'intégron de classe 1, en association avec le gène *blaVEB-1* de BLSE. Il a été également identifié en association avec le gène BLSE de BLaPER-7 dans un intégron complexe de classe 1.

La rifampicine est également un substrat du système d'efflux de type RND AdeIJK.

### 3.2.7 Les autres antibiotiques : (22), (46), (9)

*Acinetobacter* est naturellement résistant à bas niveau au Triméthoprim (CMI = 16-32 mg/L). La résistance à haut niveau est due à l'acquisition d'un gène de résistance, *dhfrI*, porté par un plasmide qui porte ainsi des gènes de résistance à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la kanamycine, à la Streptomycine et au Sulfaméthoxazole. La résistance à cet antibiotique est également associée à l'expression des systèmes d'efflux de type RND AdeABC et AdeIJK par *A. baumannii*

La résistance au Chloramphénicol chez *A.baumannii* se fait par acquisition du gène d'une acétyltransférase (*catI*) porté par un transposon (Ce mécanisme peut être combiné à l'action des systèmes d'efflux de type RND (AdeABC, AdeIJK), MFS (*CmlA*) et BIMP (*AbeS*)).

Le sulbactam est un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases habituellement associé à l'ampicilline ou à la Céfopérazone pour atténuer leur hydrolyse par les  $\beta$ -lactamases de classe A, il possède également une activité intrinsèque, en se liant à la PBP2. Une expression réduite de PBP2 et une production de TEM-1  $\beta$ -lactamase ont été associées à une résistance au sulbactam chez *A.baumannii*.

### 4. Le support génétique de la résistance aux antibiotiques : (76), (2)

En plus de ses propres capacités intrinsèques, *A.baumannii* a acquis une gamme impressionnante de mécanismes de résistance aux antibiotiques via les éléments génétiques mobiles : les plasmides, les intégrons et les transposon.

#### 4.1 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. 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. Ces enzymes peuvent être hyperproduites, par modification de leur régulation. Après mobilité, les gènes codant pour ces enzymes ont également été observés sur des plasmides : *AmpC* plasmidique.

#### 4.2 La résistance extra chromosomique :

##### 4.2.1 Les séquences d'insertion :

L'*Is* est un élément transposable simple, constitué d'une courte séquence d'ADN. Contrairement aux autres éléments transposables les *Is* n'encodent que des protéines impliquées dans les activités de la transposition mais ils sont susceptibles d'interférer dans la régulation de certains déterminants de résistance.

- IS-*Aba1* est une séquence d'insertion qui apporte une séquence promotrice importante responsable de la surexpression de certains gènes intrinsèques (*bla-ADC* et *bla-OXA-*

51-like), elle est également 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.

- IS-*Aba2*, IS-*Aba3*, IS18, et IS-*Aba825* pourraient également fournir de forts promoteurs pour le gène *bla-OXA-58-like* alors qu'une seule copie d'IS-*Aba4* associée au gène *bla-OXA-23* au sein du transposon Tn2007 peut également être responsable de la surexpression et pourrait permettre la mobilisation du gène.
- De plus, IS-*Aba825* et IS-*Aba125* ont été trouvés responsables de la réduction de la sensibilité aux carbapénèmes par inactivation du gène *carO*.

### 4.2.2 Les transposons :

Sont des éléments génétiques mobiles intégrés dans le chromosome ou transporté sur un plasmide, cet élément est capable de promouvoir sa propre translocation grâce à la présence d'un gène codant pour une transposase. Beaucoup de transposons contiennent des intégrons, principalement les intégrons de classe 1, les transposons les plus connus sont les transposons composés : Tn5, Tn9, Tn10, qui ont été retrouvés sur les plasmides de plusieurs souches cliniques.

### 4.2.3 Les intégrons :

Sont des éléments génétiques mobiles, incapables de s'auto répliquer, pour cela ils doivent être portés sur un réplicon de nature chromosomique ou plasmidique, ils contiennent un gène *int* codant une protéine appelée integrase et des cassettes de gènes qui peuvent être mobilisés vers d'autres intégrons ou vers des sites secondaires dans le génome bactérien.

## Chapitre IV : Spectre clinique des infections à *A.baumannii*

### 1. Les facteurs de risque d'acquisition des infections à *A.baumannii* :

#### 1.1 Facteurs liés au sujet :

A leur tête, l'immunodépression qui constitue le principal facteur impliqué dans l'acquisition des infections à *A.baumannii*, de ce fait, les personnes âgées sont les plus touchées

A coté de celle-ci, on retrouve les pathologies sous jacentes graves représentées par : le cancer, le sida, les polytraumatismes sévères et les atteintes multi viscérales tels que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), cirrhose hépatique et les détresses respiratoires. Ce sont des terrains débilissants qui ouvrent une porte d'entrée du germe via le déficit immunitaire profond engendré, l'hospitalisation ou les actes invasives qu'ils nécessitent. D'autres facteurs peuvent aussi intervenir comme la corticothérapie précédant l'admission au service, la transplantation d'organe qui induisent une immunosuppression non négligeable (77).

#### 1.2 Facteurs Liés au type de soins :

On note les procédures invasives dont on a recours surtout dans les unités de soins intensifs et de chirurgie .Ce sont d'importants éléments à considérer représentés par : l'usage fréquent de sonde de tous type (nasogastrique, urinaire, endotrachéale...) le cathétérisme, le drainage, l'intubation et même la ventilation artificielle qui favorise la colonisation rapide et donc l'infection. Par ailleurs le long séjour a l'hôpital peut être incriminé à son tour ; plus la durée d'hospitalisation est longue plus le risque la de contracter l'infection par *A baumannii* est élevée. (78)

#### 1.3 Facteurs liés à l'environnement hospitalier :

L'usage excessif des antibiotiques à large spectre tels que ; les céphalosporines de troisième génération, et les aminosides exerce une pression de sélection qui joue un rôle très important dans l'émergence de souches multirésistantes comme *A baumannii*, en favorisant le déséquilibre de la flore normale de l'organisme (78). Parallèlement à cela la consommation

des solutions d'antiseptiques pour le lavage des mains, et les solutions hydro-alcoolique est un élément important à considérer car il reflète l'état d'hygiène dans les services ; ainsi les services consommant plus de solutions hydro-alcoolique sont les plus rigoureux sur le plan hygiène(79).

### 2. Spectre clinique des infections à *A.baumannii*

*Acinetobacter baumannii* est à l'origine d'infections opportunistes non spécifiques ; ainsi les symptômes de l'infection à *A.baumannii* sont souvent indiscernables cliniquement de ceux d'infections provoquées par d' autres bactéries opportunistes ce qui implique le passage obligatoire par le diagnostic (80).

Les types d' infections possibles à *A. baumannii* comprennent :

#### 2.1 Les pneumopathies nosocomiales :

Une PN (pneumopathie nosocomiale) est une infection pulmonaire survenant durant un séjour hospitalier.

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

- Les pneumopathies précoces : survenant avant le 5<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, et qui relèvent un phénomène de colonisation des voies aériennes par la flore endogène du patient.
- Les pneumopathies tardives : survenant après le 5<sup>ème</sup> jour, et qui sont dues à une contamination par des bactéries plus résistantes d'origine hospitalière tel que l'*A.baumannii*.

Pour que l'infection se produise, l'agent pathogène doit atteindre les voies respiratoires inférieures et les coloniser. Les patients ventilés mécaniquement sont exposés à la transmission des micro-organismes virulents à travers la sonde endotrachéale (79).

La mortalité par ce type d'infection est non négligeable. Des études ont relevé que cette mortalité attribuable était d'autant plus élevée que la pneumopathie était due au genre

*Acinetobacter*, cependant d'autres auteurs avouent que le pronostic de pneumopathie due à *A.baumannii* est identique à celui des pneumopathies dues à d'autres germes (81).

### 2.2 Les pneumopathies communautaires

Ce sont des infections rarissimes (81)

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

La pneumopathie communautaire acquise à *A baumannii* est fulminante, elle est associée à une bactériémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée avec décès précoce (79).

### 2.3 Les bactériémies :

*A baumannii* est apparue comme l'une des principales causes d'infection du flux sanguin nosocomial dans les USI (l'unité de soins intensifs). Elle survient chez des sujets ayant un terrain d'immunodépression préalable (82).

### 2.4 Les infections de la peau et des tissus mous :

*A.baumannii* est fréquemment isolé d'infection de la peau, des tissus mous ou d'infections ostéoarticulaires suite aux blessures de guerres d'Afghanistan et d'Irak. Il a été rapporté aussi en dehors de contexte militaire des cas de fascite nécrosante monomicrobienne fatale chez des patients immunodéprimés ayant subi une chirurgie abdominale ainsi que des cas d'infections nécrosantes de la peau et des tissus mous polymicrobiennes,(81) l'aspect caractérisant de l'infection est la formation de la peau d'orange (13).

### 2.5 Les infections urinaires :

*A. baumannii* est une cause très occasionnelle d'infection du tractus urinaire acquise en soins intensifs. Classiquement, cette bactérie est retrouvée en présence d'un cathéter urinaire (81).

### 2.6 Les méningites post chirurgicales

Elles ne cessent de prendre de l'ampleur de nos jours dans les unités de soins post-opératoire créant ainsi, un vrai problème de prise en charge thérapeutique devant le faible nombre d'antibiotiques diffusant dans le liquide céphalorachidien, le pronostic vital est souvent engagé avec un taux de mortalité non négligeables. Néanmoins la cause de cette mortalité est non encore élucidée (81), (79).

### 2.7 Autres manifestations cliniques

*A. baumannii* peut causer une endocardite surtout sur valves prothétiques, une endophtalmie ou kératite, parfois liés à l'utilisation des lentilles de contact ou après une chirurgie des yeux. (79)

## Chapitre V : Traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* : (83), (79)

Malgré son pouvoir pathogène jugé réduit et le caractère opportuniste des infections qu'il induit sur des terrains particulièrement vulnérables, *A.baumannii* est devenu un véritable casse tête thérapeutique, les infections avérées à *A.baumannii* sont particulièrement difficiles à traiter. Les résistances chez ce germe émergent et diffusent très rapidement et entraînent des défis importants pour le clinicien que pour le microbiologiste. Il n'existe pas actuellement de consensus sur le traitement des infections à *A.baumannii*. Certains antibiotiques, en monothérapie ou en association sont proposés selon les données obtenues in vitro. Cinq classes d'antibiotiques sont possiblement actives : les inhibiteurs de bêta-lactamases associés aux  $\beta$  lactamines, la tigécycline, les aminoglycosides, et les Polymyxines.

### 1 Sulbactam :

Parmi les inhibiteurs de la  $\beta$  lactamase, le sulbactam possède la plus grande activité bactéricide intrinsèque contre les isolats d'*A.baumannii*. Une étude menée dans ce sens a démontré l'amélioration clinique des patients atteints subissant une ventilation mécanique en utilisant ampicilline-sulbactam à raison de «3gramme d'ampicilline et 1.5 gramme de sulbactam en IV tous les 6 à 8 heures, une autre étude à Israël dans le même sens a prouvé également que cette même association, était la seule variable statistique significative associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints d'infections sanguines d'*A.baumannii*. Cependant, des résultats non satisfaisants ont été rapportés concernant l'usage de sulbactam dans le traitement de la méningite ceci peut être du à sa pénétration réduite. La dose optimale reste inconnue quoi que les auteurs recommandent 6 gramme /jour pour les personnes ayant une fonction rénale normale.

### 2 Les carbapénèmes :

Les carbapénèmes ont une excellente activité bactéricide et stabilité vis-à-vis d'une gamme de  $\beta$ -lactamase. Ils ont été longtemps considérés comme le traitement de choix des infections à *A.baumannii*. Malheureusement l'augmentation de la résistance à cette classe

d'antibiotiques met aujourd'hui son utilité clinique en péril. L'imipénème a été décrit comme la molécule la plus active contre les souches d'*A.baumannii*.

### **3 Les aminoglycosides :**

L'Amikacine et la Tobramicine sont les deux agents qui semblent garder leur activité contre plusieurs isolats d'*A.baumannii*. Cependant, leur profil de toxicité limite leur usage.

### **4 Les polymyxines :**

Les polymyxines sont des polypeptides qui interagissent avec la couche de lipopolysaccharide des BGN. Deux agents de cette classe sont actuellement disponibles pour l'usage clinique, à savoir ; la polymyxine B et la colistine (polymyxine E). La colistine est disponible sous deux formes, le sulfate de colistine et le colistimethate de sodium, ce dernier est une prodrogue non-active qui est utilisée par voie parentérale en raison de sa toxicité limitée. En Algérie, cet antibiotique est utilisé en dernier recours pour traiter les infections dues à *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes. Malheureusement, ces dernières années le réseau algérien a pu signaler l'isolement des souches d'*A.baumannii* résistants à la colistine, chez les patients hospitalisés

### **5 Tétracycline :**

La Minocycline et la Doxycycline sont toutes les deux disponibles en perfusion intraveineuse, la Minocycline est approuvée par la FDA (food and drug administration) pour une utilisation dans les infections à *Acinetobacter*. Une étude a montré un succès chez 6 à 8 patients ayant reçu la Minocycline pour des infections de plaie et une autre étude a montré que 6 à 7 patients atteints de pneumonie sous ventilation assistée ont été traités avec succès par les cyclines.

### 6 Tigécycline :

Parmi ses indications, on trouve : le traitement des infections compliquées de la peau, les tissus mous et les infections intra abdominales. Malgré l'activité in vitro de la tigécycline contre *A.baumannii* les données cliniques restent limitées.

### 7. Nouvelles Stratégies thérapeutiques : (13), (84).

#### 7.1 La phagothérapie :

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques et le manque de moyens thérapeutiques ont ramené sur le devant de la scène une thérapeutique ancienne que l'occident avait oubliée : la phagothérapie qui est basée sur l'utilisation de bactériophage on en distingue 2 types : les phages lytiques et les phages tempérés. *Les phages lytiques*, comme leur nom l'indique accomplissent un cycle lytique durant lequel la bactérie éclate et plusieurs phages identiques à l'original sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce.

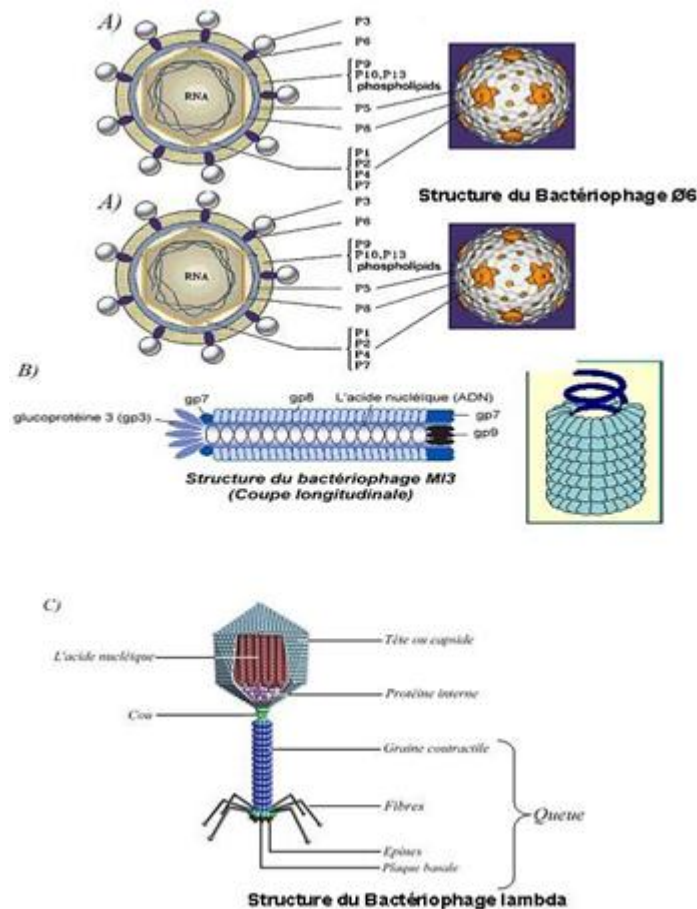
Le cycle lytique se déroule habituellement en moins de 30 minutes alors que le processus de division bactérienne requiert environ 1 heure. La destruction des populations bactériennes (bactéricidie) est ainsi plus rapide que leurs capacités de renouvellement. Par ailleurs chaque phage est spécifique d'une espèce bactérienne. En revanche, il peut s'attaquer à une ou plusieurs souches dans la même espèce.

Une étude récente de yang et al a abouti à l'isolement et la caractérisation du bactériophage AB1 virulent qui s'est avéré efficace contre *A.baumannii*.

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques de plus du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite.

Quand à ses limites, leur application chez l'homme paraît réservée aux seules infections où le bactériophage peut être amené au contact de la bactérie. Tous ce qui nécessite l'injection de phages (septicémies, infections parenchymateuses) paraît voué à l'échec puisque les phages seront en principe détruits par le système immunitaire, ajoutant à cela l'absence de cadre

réglementaire concernant leur usage. Ils ne sont pas reconnus par les autorités de tutelle, et ne seront donc pas remboursés par les assurances de santé.



**Figure 16 :** Différentes structures de bactériophages (A) cubique, (B) filamenteux, (C) mixte.

## 7.2 Thérapie de transfert de gènes bactéricides :

La conception et la distribution de vecteurs contenant des gènes bactéricides qui peuvent être introduits dans des organismes pathogènes receveurs par conjugaison en utilisant des cellules donneuses atténuées sont appelées thérapie de transfert de gène bactéricide. Selon l'étude de Shankar et al, les souris traitées avec une dose unique de 10UFC (unité formant colonies) de cellules donneuses contenant des gènes bactéricides présentaient des taux plus faibles de *A. baumannii* dans les plaies de brûlures que chez les souris non traitées.

### **7.3 Radioimmunothérapie :**

Bien qu'elle ne soit pas encore appliquée en clinique, cette approche thérapeutique peut cibler les microorganismes. Elle est basée sur l'interaction antigène anticorps pour donner des radionucléides qui émettent des doses létales de radiations cytotoxiques directement dans la cellule cible. Avec le développement d'anticorps dirigés contre *A.baumannii*, la radioimmunothérapie pourrait être considérée comme une alternative prometteuse.

### **7.4 Thérapie photodynamique :**

Elle est basée sur la combinaison de photosensibilisateur non toxique avec l'oxygène pour produire des espèces réactives d'oxygène qui oxydent les biomolécules pour détruire les cellules. À l'aide d'un modèle de plaie par brûlure murine, cette technique s'est avérée efficace contre *A.baumannii*.

### **7.5 Technologie de nanoparticules :**

Elle implique l'usage de l'oxyde nitrique stable comme un antimicrobien puissant libéré par ces nanoparticules. C'est une approche thérapeutique facile et moins coûteuse qui a prouvé son efficacité vis-à-vis des infections cutanées d'*A.baumannii*. Selon une étude portant sur des modèles de plaies murines et des tissus mous.

A decorative border in a calligraphic style, featuring elegant, flowing lines that form a rectangular frame. The corners are adorned with intricate, swirling flourishes. The border is composed of solid black lines.

*Partie pratique*

### **1-Matériels et méthodes :**

#### **1.1 Lieu d'étude :**

L'étude a été menée au niveau du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Belloua à Tizi Ouzou.

L'unité Belloua est une structure sanitaire qui dépend du centre hospitalo-universitaire Nedir Mohammed, et qui relève de la direction de la santé de la wilaya de Tizi Ouzou, sa capacité litière est de 400 lits et il englobe dix spécialités réparties en services médicaux et services chirurgicaux.

#### **1.2 Le type et la période d'étude :**

Il s'agit d'une étude :

- Descriptive rétrospective allant du 1/1/2014 jusqu'au 30/11/2017

-Etude prospective allant du 1/12/2017 jusqu'à 6/05/2018 des souches d'*A.baumannii* identifiées au laboratoire de microbiologie à l'hôpital Belloua.

#### **1.3 La nature des prélèvements :**

Les souches d'*A.baumannii* ont été isolées à partir de différents prélèvements à savoir : les liquides d'aspiration bronchique, les pus, les urines, les liquides de ponction, les sondes urinaires, les hémocultures, les prélèvements vaginaux.

#### **1.4 Le recueil des données :**

Les données sur *A.baumannii* ont été recueillies sur une fiche de renseignement dédiée à cette fin, et ce, à partir des registres du laboratoire de microbiologie et des dossiers médicaux des patients (**annexe III**).

➤ Les critères d'inclusion :

L'étude a porté sur toutes les souches d'*A.baumannii* isolées des prélèvements à visée diagnostique, provenant de patients hospitalisés dans les différents services de l'établissement ou consultants en ambulatoire.

➤ Les critères de non inclusion :

Les souches isolées d'un même malade et dont le profil de sensibilité aux antibiotiques est identique ont été considérées comme doublon possédant un même antibiotype.

➤ Les critères d'exclusion : aucun critère n'a été retenu

### 1.5 Éthique médicale :

Les renseignements épidémiologiques et cliniques sur des patients ont été effectués dans le respect de la confidentialité et l'anonymat des patients.

### 1.6 Traitement des échantillons :

Dans le cadre de notre enquête les prélèvements ont été étudiés selon les méthodes microbiologiques usuelles.

Après 24 h d'incubation les colonies suspectées comme appartenant au genre *Acinetobacter* sont isolées sur le milieu Hektoen pour l'obtention des souches pures, qui seront ultérieurement identifiées et testées vis-à-vis les antibiotiques.

### 1.7 Identification du genre *Acinetobacter* :

#### 1.7.1 L'examen macroscopique des cultures :

Sur Hektoen les colonies d'*Acinetobacter* apparaissent petites, lisses, arrondies, circulaires, convexes ayant une coloration bleu-vert (absence de la fermentation du lactose) dégageant une odeur caractéristique.

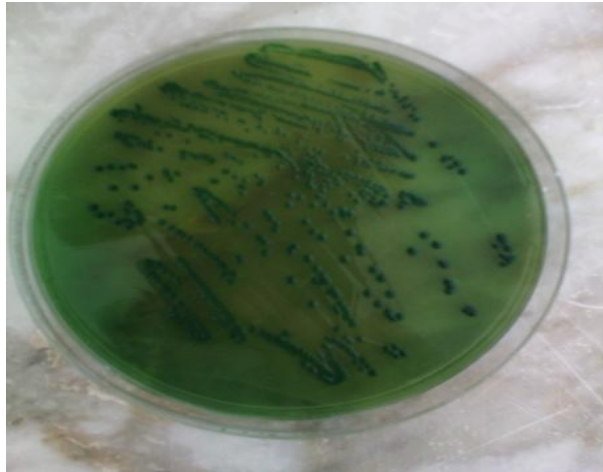


Figure 17 : Culture d'Acinetobacter sur milieu Hektoen

➤ **Aspect des colonies d'Acinetobacter sur des différents milieux de culture :**



Figure 18 : Culture d'Acinetobacter sur GN (gélose nutritive)

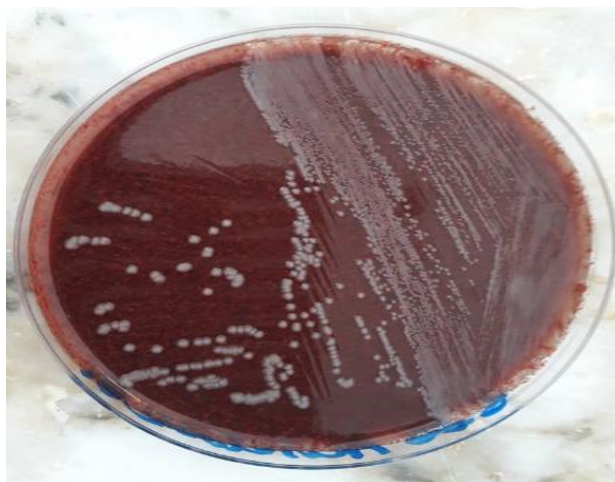


Figure 19 : Culture d'Acinetobacter sur GSC (géllose au sang cuit)



Figure 20 : Culture d'Acinetobacter sur GSF (géllose sur sang frais)



Figure 21 : Culture d'Acinetobacter sur BCP.

### 1.7.2 L'examen microscopique :

L'examen à l'état frais permet de mettre en évidence l'immobilité d'Acinetobacter

A l'examen microscopique après coloration de Gram, Acinetobacter se présente sous forme de coccobacilles à Gram négatif. (Ces organismes sont souvent difficiles à décolorer et, en tant que tels, sont souvent incorrectement identifiés comme Gram-positifs).

- ❖ La technique de la coloration de Gram : (**annexe IV**)



Figure 22 : Observation microscopique des cellules d'Acinetobacter après coloration de Gram (grossissement X 100).

### 1.7.3 Identification biochimique :

#### 1.7.3.1 Test de l'oxydase :

Consiste à mettre en évidence le caractère **oxydase négatif** chez Acinetobacter, ce test constitue un diagnostic différentiel avec les Pseudomonas.

- ❖ Technique : (**annexe V**).


Observation	Interpretation
	<p>Absence de l'apparition de la coloration rose violacée indique que la bactérie n'est pas capable d'oxyder le N diméthyl paraphénylène diamine → elle est dite oxydase -</p>

Figure 23 : Test a l'oxydase NEGATIF chez *Acinetobacter spp*

### 1.7.3.2 Test de catalase :

Ce test permet de mettre en évidence l'expression d'une catalase chez *Acinetobacter*.

❖ Technique : (annexe VI).

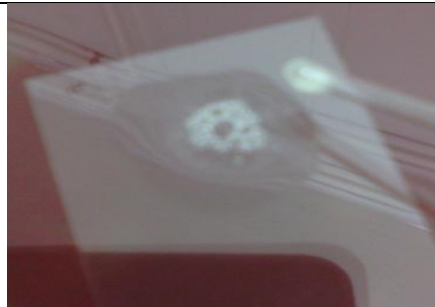
Observation	Interprétation
	<p>La formation des bulles indique que les bactéries possèdent l'enzyme qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène pour libérer l'O<sub>2</sub></p> <p>La bactérie possède la catalase → elle est dite Catalase+</p>

Figure 24 : *Acinetobacter spp* : **catalase positive.**

### 1.7.3.3 Minigalerie biochimique

La galerie Api 20 E comprenant 20 tests biochimiques miniaturisés choisis pour leur pouvoir discriminant élevé et adaptés à une lecture rapide.

❖ Technique (annexe VII)



Figure 25 : Plaque API 20<sup>E</sup> d'Acinetobacter.

#### 1.7.4 Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

##### L'antibiogramme :

Les tests de sensibilité aux antibiotiques représentent la dernière étape de diagnostic microbiologique, ils permettent de dresser le profil de résistance d'une souche bactérienne, donné nécessaire à l'antibiothérapie.

Le principe consiste à déposer des disques de papier imprégnés d'une concentration connue d'antibiotiques sur une gélose ensemencée avec la bactérie à étudier.

❖ La technique : (annexe VIII)

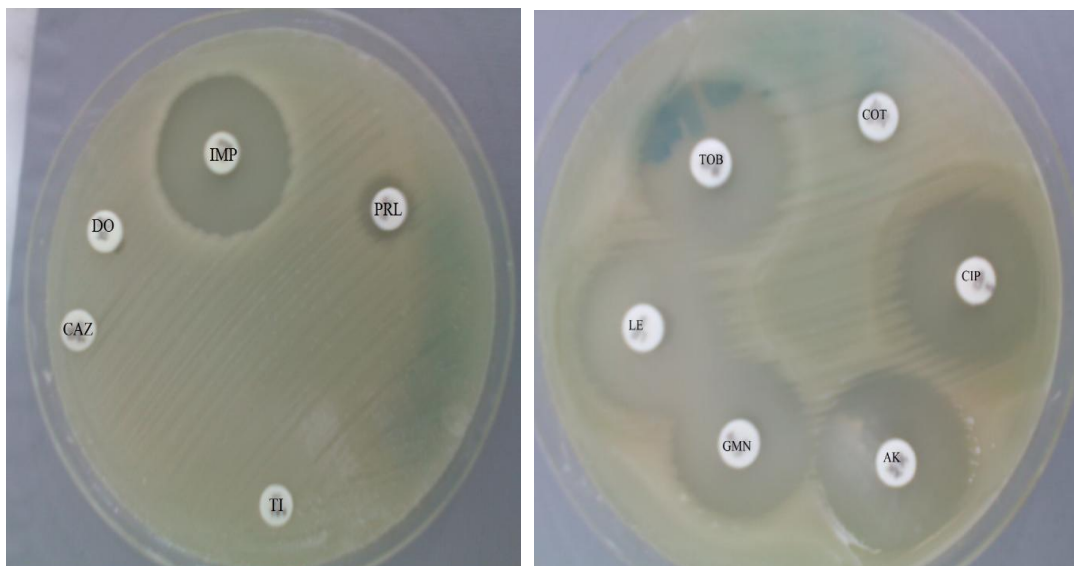


Figure 26 : Résultat de test de l'antibiogramme

### 1.8 Tests complémentaires de sensibilité aux antibiotiques et recherche phénotypique des mécanismes de résistance :

#### 1.8.1 Collecte des souches :

Durant la période d'étude s'étalant du 1<sup>er</sup> décembre 2017 jusqu'au 6 mai 2018, les souches d'*A.baumannii* qui ont été identifiées au laboratoire (11 souches) ont subi les traitements suivants :

- Réisolement sur Hektoen pour obtention des souches pures
- Conservation des souches obtenues dans les bouillons BHIB (Brain and Heart Infusion Broth) au congélateur.
- Repiquage périodique (02 mois) des souches, jusqu'à la fin de la période de la collecte.
- Décongélation des souches puis, repiquage sur GN et ensemencement, pour chacune d'une galerie biochimique et pratique d'un antibiogramme et de tests phénotypiques pour la recherche des mécanismes de résistances préconisés par l'AARN (Algerian antimicrobial resistance network) (85) incluant :

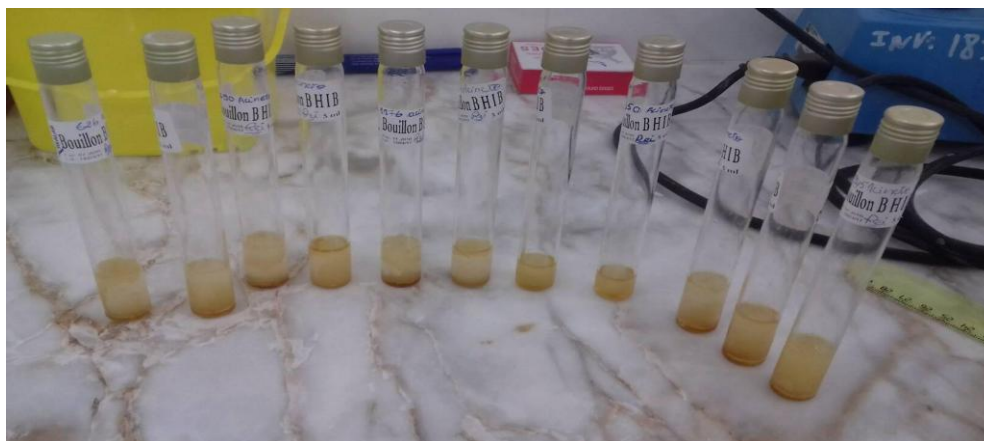


Figure 27 : Décongélation des souches collectées d'*A.baumannii*

#### 1.8.1.1 La production d'une $\beta$ -lactamase à spectre étendu :

**Procédure :** La recherche des BLSE se fait en déposant un disque de Ticarcilline – Acide clavulanique (TIM) 25 mm centre à centre d'un disque de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération : Céfotaxime 30 $\mu$ g, Aztéoname 30 $\mu$ g, et l'Imipénème 10 $\mu$ g.

**Lecture :** le teste de synergie est positif s'il y'a apparition d'une image de synergie entre les disques : (figure 28).

- TIM et CAZ
- TIM et ATM
- TIM et IMP

S'il y a absence de synergie, on peut rechercher la BLSE par :

- le rapprochement des disques TIM et CAZ 10 mm au lieu de 25mm (figure 28) ;

-La neutralisation de la Case : si la souche est productrice d'une Case hyper produite, faire le teste de synergie sur MH (Muller- Hinton) additionné de Cloxacilline.

### **1.8.1.2 Détection de la résistance par hyperproduction d'une Céphalosporinase :**

**Principe :** la Cloxacilline ajoutée au milieu MH inhibe in vitro les Cases, et reste inefficace sur les pénicillines à Gram négatif.

**Procédure :** l'antibiogramme est réalisé sur milieu MH additionné de Cloxacilline.

**Lecture :** le test est interprété en comparant l'antibiogramme réalisé sur MH additionné de Cloxacilline à celui réalisé sur MH sans Oxacilline.

### **1.8.1.3 Identification des mécanismes de résistance aux carbapénèmes :**

#### **1.8.1.3.1 Recherche des carbapénémases de Classe A :**

**Principe :** Ces enzymes sont inhibées par l'acide clavulanique et par l'acide boronique, elles ne sont pas inhibées par l'EDTA ou l'acide dipicolinique.

**Procédure :** On peut les détecter par une synergie entre TCC et IMP (figure 28).

Cependant les souches productrices de ce type d'enzymes sont souvent multirésistantes avec la participation de plusieurs mécanismes de résistance enzymatique ou non.

#### **1.8.1.3.2 Recherche des carbapénémases de Classe B (metalloenzymes) :**

**Principe :** il s'agit d'enzymes dépendant du  $Zn^{2+}$  et inhibées par l'EDTA.

**Procédure :** consiste à déposer 750  $\mu$ g d'EDTA (soit 4  $\mu$ l d'une solution d'EDTA 0,5 M PH =8 sur un disque d'imipénème).

**Lecture :** se fait en comparant le diamètre obtenu avec celui d'un disque d'imipénème seul.

La recherche des oxacillinases n'a pas été effectuée en raison du manque de moyens (Temocilline, association Pipéracilline-Tazobactam).

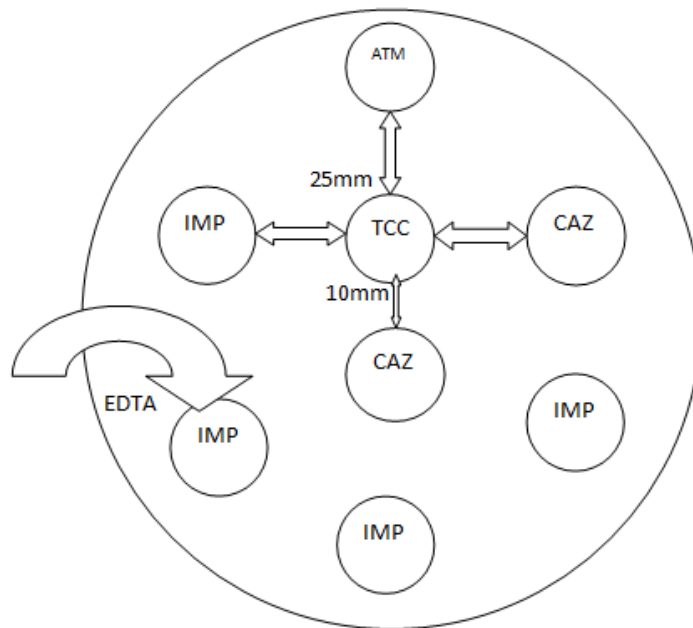


Figure 28 : Schéma représentant le dépôt des disques d'antibiotiques.

**2. Résultats :**

**2.1 L'épidémiologie des infections à *Acinetobacter baumannii* :**

**2.1.1 La répartition d'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées :**

Tableau 6 : la répartition d'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées :

Le germe	L'effectif	Le pourcentage
Entérobactéries	1150	50
Staphylocoques	331	14
Pseudomonas	301	13
Streptocoques	217	9
Autres germes	157	7
<i>Candida albicans</i>	85	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	61	3
Total	2302	100

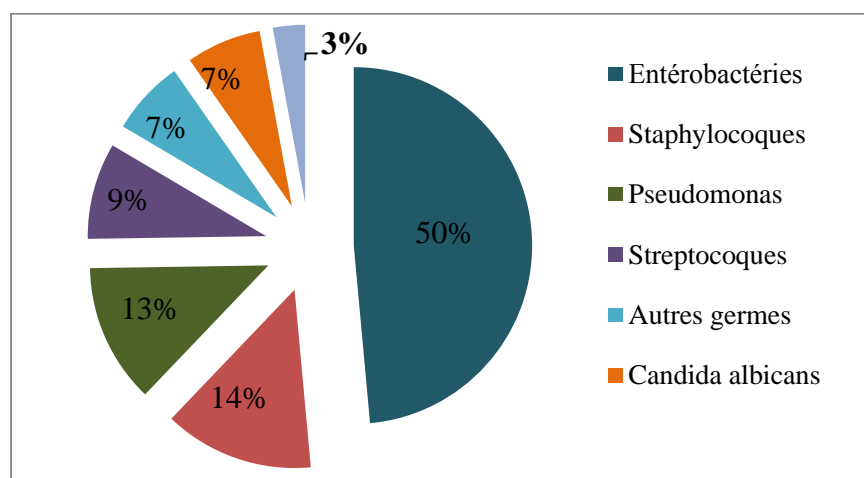


Figure 29 : La répartition d'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées

➤ Interprétation des résultats :

Durant la période d'étude, *A.baumannii* représente 3 % de l'ensemble de germes isolés (2302 germes).

**2.1.2 La place d'*A.baumannii* au sein des germes les plus isolés.**

Tableau 7 : la place d'*A.baumannii* au sein des germes les plus isolés.

Les espèces bactériennes	L'effectif	Le pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	432	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	233	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	217	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	144	13
<b><i>A.baumannii</i></b>	<b>61</b>	<b>6</b>
Total	1087	100

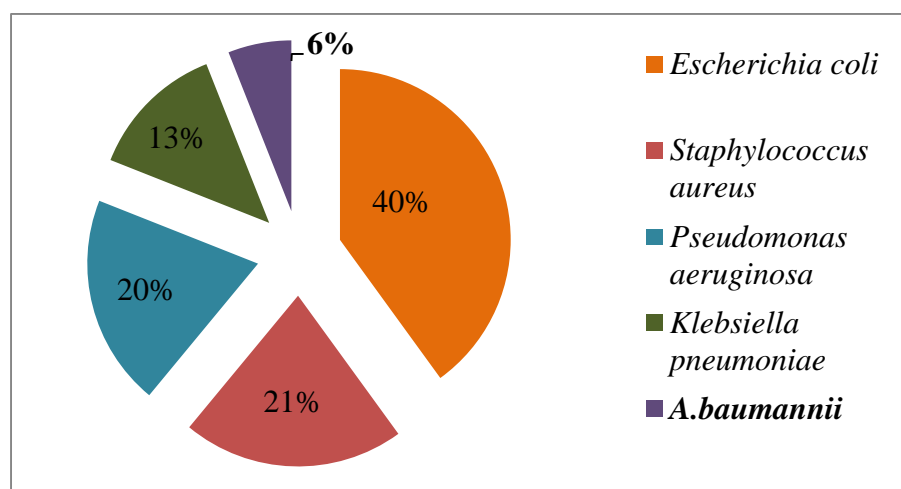


Figure 30 : La place d'*A.baumannii* au sein des germes les plus isolés

➤ Interprétation des résultats :

Durant la période d'étude le taux d'isolement d'*A.baumannii* représente 6% (n=61) par rapport aux germes les plus isolés, tels que *E.coli* (40 %), *Staphylococcus aureus* (21%).

**2.1.3 Le taux d'isolement d'*A.baumannii* par rapport aux souches hospitalières du 2014 jusqu'au 2017 :**

Tableau 8 : le taux d'isolement d'*A.baumannii* par rapport aux souches hospitalières du 2014 jusqu'au 2017

L'année	2014	2015	2016	2017
Le nombre total des souches isolées	519	521	591	510
Le nombre d' <i>A.baumannii</i> isolé	10	13	14	17
Le pourcentage correspondant	1,92	2,49	2,69	3,33

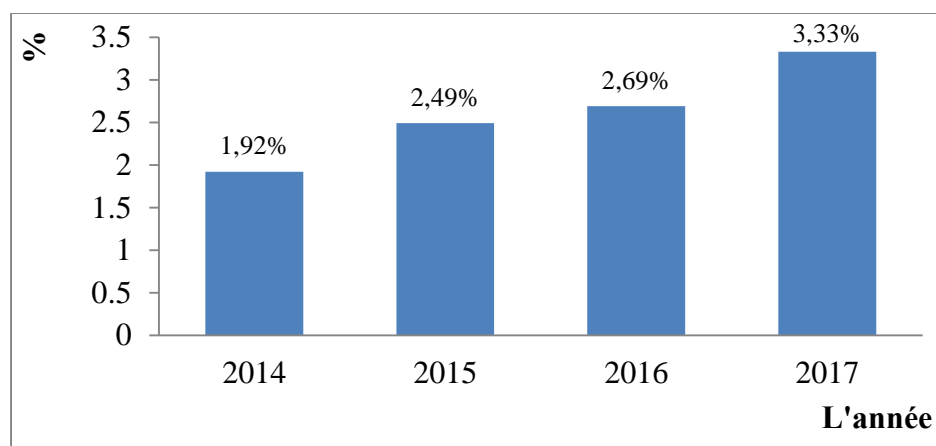


Figure 31 : Le taux d'isolement d'*A.baumannii* par rapport aux souches hospitalières du 2014 jusqu'au 2017

➤ Interprétation des résultats :

Durant l'année 2014 le taux d'*A.baumannii* isolées par rapport aux autres souches hospitalières était de 1,92 %, ce taux continu à augmenter en 2015 et en 2016 pour atteindre respectivement 2,49 % et 2,69 %. En 2017 le taux d'*A.baumannii* isolées est de 3,33%.

**2.1.4 Le taux de mortalité des cas porteurs :**

Tableau 9 : Le taux de mortalité des cas porteurs :

Évolution	L'effectif	Pourcentage
Décès	4	7
Favorable	52	93
Totale	56	100

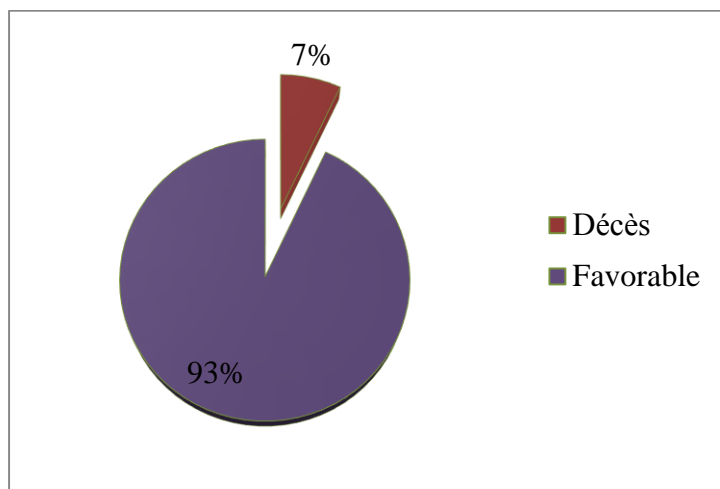


Figure 32 : Le taux de mortalité chez les cas porteurs

➤ Interprétation des résultats :

Le taux de mortalité représente 7% (n=4) de l'ensemble des patients porteurs d'*A.baumannii* (n=61), alors que 93% sont déclarés sortants (n=52).

### 2.1.5 La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation et les externes :

Tableau 10 : la répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation et les externes :

Le service	L'effectif	Le pourcentage
Rééducation	17	28
Endocrinologie	16	26
Pneumologie	11	18
Gynécologie	7	11
Externes	5	8
Réanimation	3	5
Rhumatologie	1	2
Neurologie	1	2
Totale	61	100

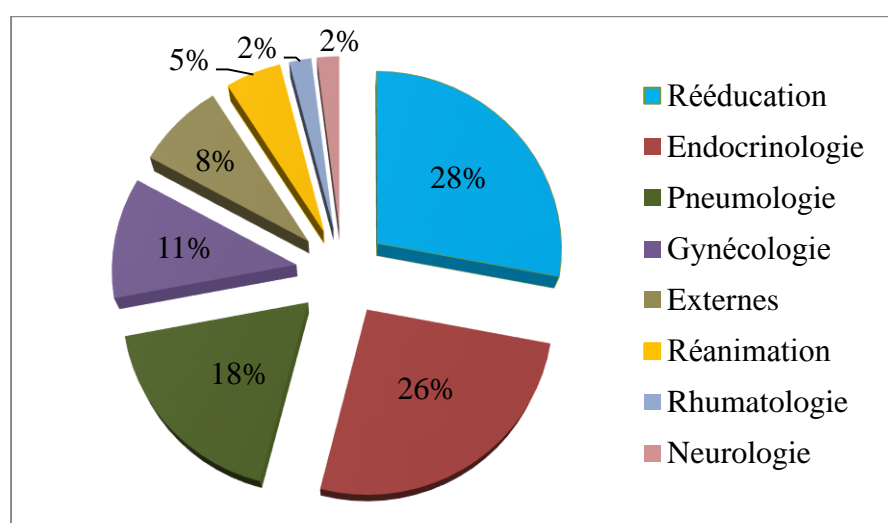


Figure 33 : La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation

#### ➤ Interprétation des résultats :

Durant la période d'étude *A.baumannii* a été retrouvé dans les différents services de l'hôpital Belloua, la prédominance est manifeste aux niveaux du service de rééducation fonctionnelle avec 28% des isolats, suivi respectivement par le service d'endocrinologie avec 26% des isolats, le service de pneumologie avec 18% des isolats, le service de gynécologie avec 11 % des isolats, les patients consultants à titre externe représentent 8 % des isolats , le service de réanimation représente 5% des isolats d'*A.baumannii* , le reste des isolats provenait des services de neurologie et de rhumatologie avec le même pourcentage 2%.

**2.1.6 La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements :**

Tableau 11 : la répartition des isolats d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements

Type de prélèvement	L'effectif	Le Pourcentage
Urines	27	44
Pus*	26	43
Drains	5	8
Crachats	3	5
Total	61	100

\* : pus superficiels et profonds

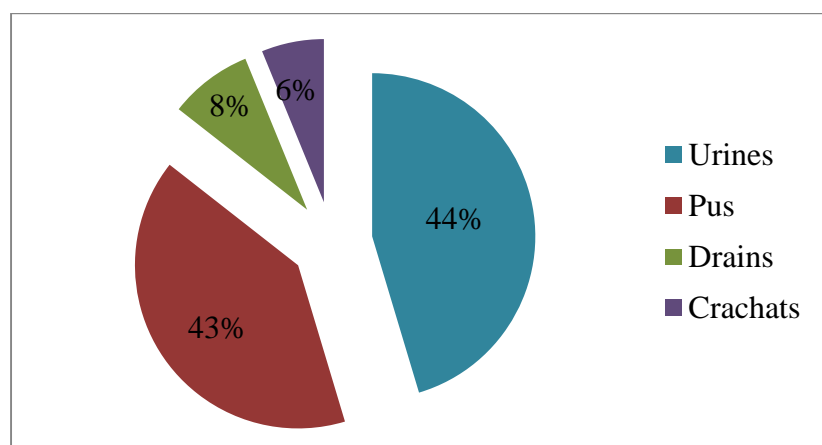


Figure 34 : La Répartition des souches d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements

➤ Interprétation des résultats :

La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements a révélé la prédominance des souches au niveau des urines (44%, n=27), suivis par les pus (43 %, n=26), les drains (8%, n= 5) et les crachats (6%, n= 3).

**2.1.7 La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon le type d'infection.**

Tableau 12 : la répartition des isolats d'*A.baumannii* selon le type d'infection.

Le type de l'infection	L'effectif	Le pourcentage
Infections urinaires	27	44
Suppurations	25	41
Pneumopathies	9	15
Total	61	100

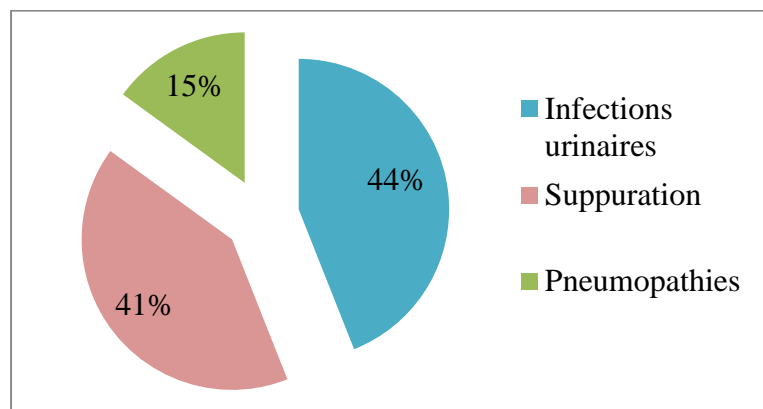


Figure 35 : La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les types d'infection

➤ Interprétation des isolats

Durant la période d'étude *A.baumannii* a été isolé principalement dans les infections urinaires (44%, n=27) et les suppurations (41%, n=25).

**2.3 Les facteurs de risque d’acquisition des infections à *A.baumannii* chez les patients hospitalisés :**

**2.3.1 Les facteurs liés aux patients :**

**2.3.1.1 : Le sexe :**

Tableau 10 : La répartition des souches d’*A.baumannii* selon le sexe.

Le sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	32	52,5
Féminin	29	47.5
Totale	61	100

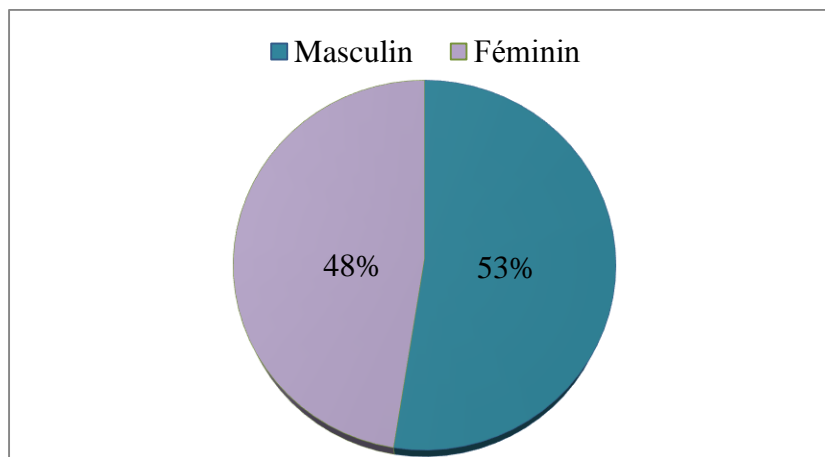


Figure 36 : La répartition des souches d’*A.baumannii* selon le sexe.

➤ **Interprétation des résultats :**

La répartition des isolats d’*A.baumannii* selon le sexe, a montré une prédominance masculine avec 32 des souches isolées soit 53 %, le sexe ratio H/F est de 1,10.

2.3.1.2 l'âge :

Tableau 11 : La répartition d'*A.baumannii* selon l'âge :

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
< 20	3	5
[20-40[	11	18
[40-60[	18	29,5
≥ 60	29	47,5
Total	61	100

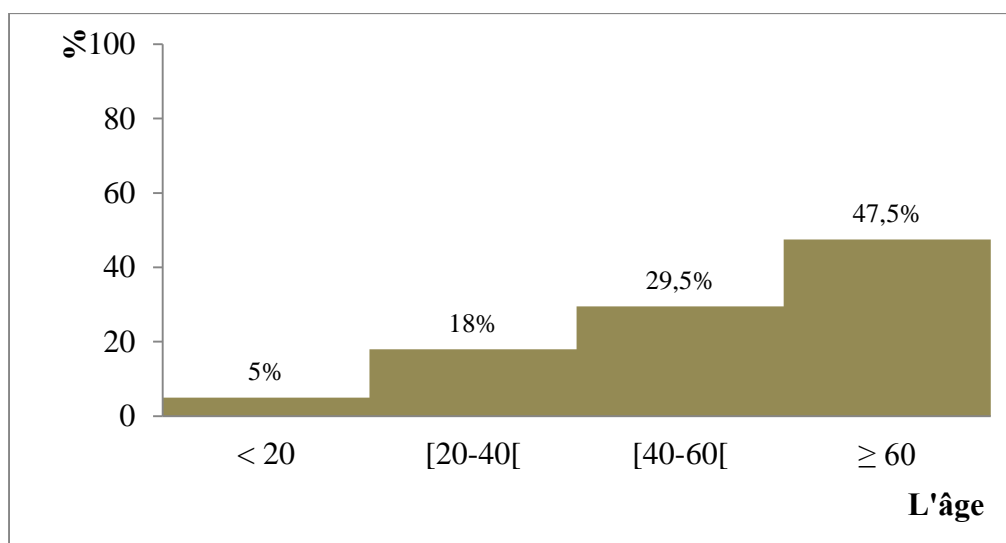


Figure 38 : La répartition d'*A.baumannii* selon l'âge

➤ Interprétation des résultats :

La majorité des souches d'*A.baumannii* ont été isolées chez des sujets adultes dont l'âge est supérieur à 60 ans , ce qui représente 47,5 % des cas ( n=29) suivi par la tranche d'âge entre 40 et 60 ans qui représente 29,5% ( n=18) ,5%(n=3) des isolats d'*A.baumannii* provenaient de prélèvements réalisés chez des jeunes de moins de 20ans. L'âge moyen de l'infection à *A.baumannii* dans notre étude est 57ans avec des extrêmes allant de 16 ans jusqu'à 85 ans.

## 2.3.1.3 les antécédents médicaux (N=30) :

Tableau 12 : La répartition des patients selon les antécédents médicaux :

Antécédents médicaux	Effectif	pourcentage
Atteintes cardiovasculaires	16	53,3
Pathologie métabolique	12	40
Pathologies respiratoires	10	33,3
Toxicomanie	8	26,6
Atteintes neurologiques	7	23,3
Atteintes rénales	5	16,6
Maladies inflammatoires	4	13,3

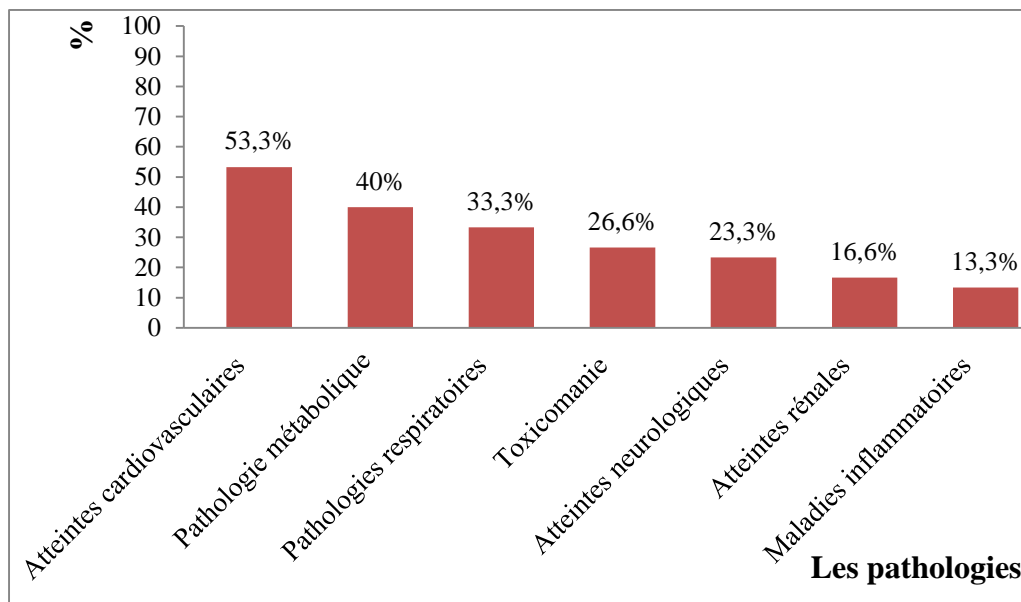


Figure 38 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

### ➤ Interprétation des résultats :

Chez les patients dont les données cliniques sont disponibles (n=30), on constate que les maladies cardiovasculaires sont les pathologies les plus fréquentes, elles représentent 53% de l'ensemble des patients (n=16), suivies par les pathologies métaboliques qui représentent 40% soit (n= 12).

Tableau : Les patients présentant l'immunodépression : (n = 24)

Etat d'immunodépression	L'effectif	Le pourcentage
Diabète	9	37,5
Chimiothérapie anticancéreuse	8	33,33
Maladies inflammatoires chroniques	4	16,66
Insuffisance rénale chronique	3	12,5
Total	24	100

### 2.3.2 Les facteurs liés aux services :

#### 2.3.2.1 Les manœuvres invasives :

Tableau 13 : Répartition des patients selon les gestes invasifs pratiqués :

Manœuvre invasives	Nombre	Pourcentage
Sondage urinaire	16	53,3
Ventilation assistée	10	33,3
Intervention chirurgicale	8	26,6
Drainage thoracique	5	16,6
Sondage nasogastrique	2	6,6
Intubation	2	6,6

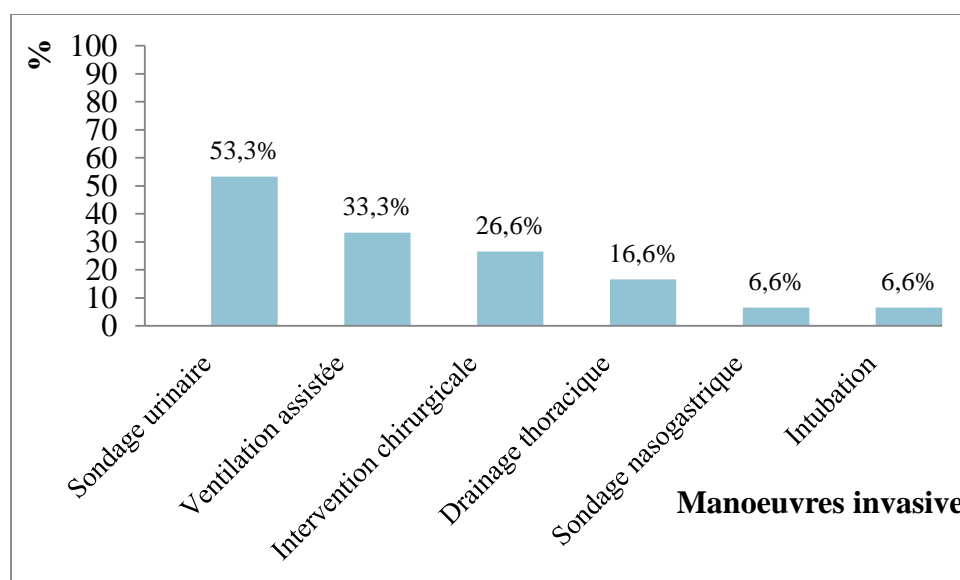


Figure 40 : Répartition des patients selon la nature des gestes invasifs pratiqués

➤ Interprétation :

La majorité des patients ont subi un sondage urinaire soit 53%, tandis que 33,3% des patients ont subi une ventilation assistée, le pourcentage des patients ayant subi une intervention chirurgicale est de 26,6%.

### 2.3.2.2 L'antibiothérapie antérieure :

Tableau 14 : L'antibiothérapie prophylactique reçue par les patients :

Antibiotique	Effectif	Pourcentage
Ciprofloxacine	12	40
Céfotaxime	12	40
Céfazoline	7	23,3
Amoxicilline + ac clavulanique	5	16,6
Colistine	3	10
Tienam	2	6,6
Amikacine	2	6,6
Cotrimoxazole	2	6,6

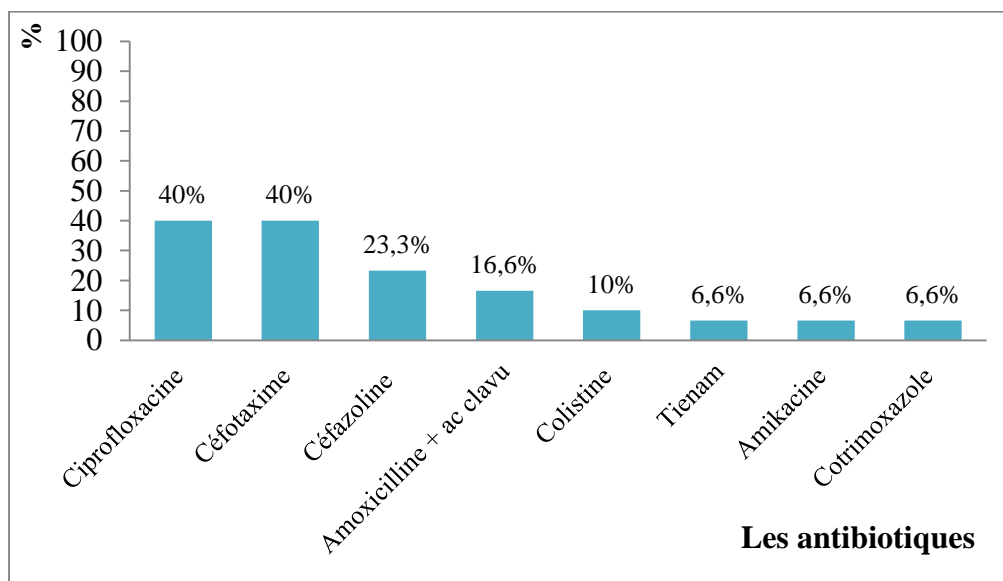


Figure 40: L'antibiothérapie prophylactique reçue par les patients.

➤ Interprétation des résultats :

Tous les patients étudiés n=30 ont eu une antibioprofylaxie. En effet tous ces patients ont reçu des antibiotiques durant la période qui précède l'infection par *A.baumannii*, il s'agit principalement de la Ciprofloxacine et Céfotaxime avec 40% pour chacun, suivi par Céfazoline avec 23,3%, en troisième ordre de fréquence viennent la Gentamicine, l'Amoxicilline + Acide clavulanique soit 16,6% pour chacun, en quatrième position vient la Colistine avec 10%, en dernière position viennent l'Amikacine, Tienam et Cotrimoxazole avec une fréquence de 6,6% pour chacun.

### 2.3.2.3 La durée d'hospitalisation :

Tableau 15 : La répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation/ jours	L'effectif	Le pourcentage
<15	18	32
[15-30[	14	25
≥ 30	24	43
Total	56	100

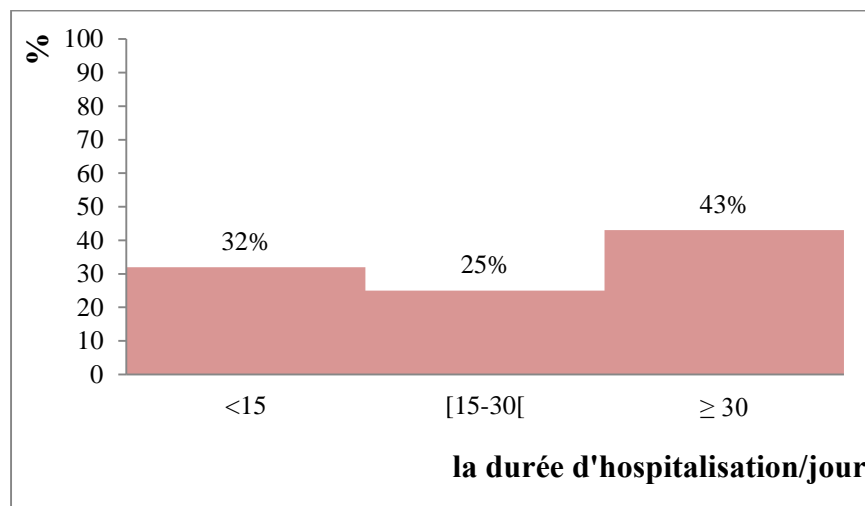


Figure 41: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

➤ Interprétation des résultats :

La fréquence des patients ayant une durée d'hospitalisation  $\geq 30$  jours est la plus élevée, la durée moyenne d'hospitalisation est de 23 jours avec des extrêmes allant de 2 jours jusqu'à 204 jours.

## 2.2 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques :

Tableau 9 : le taux de résistance d'*A.baumannii* aux antibiotiques testés.

Les antibiotiques	Le nombre des souches	% de résistance (R+I)
TCC	61	95,5
AK	43	95,3
TIC	57	94,7
PIP	39	92,3
CAZ	33	91
CIP	56	91
COT	16	87,5
LVX	29	82,7
GM	42	78,5
TOB	30	70
DO	25	68
SXT	30	68
IMP	61	67,2

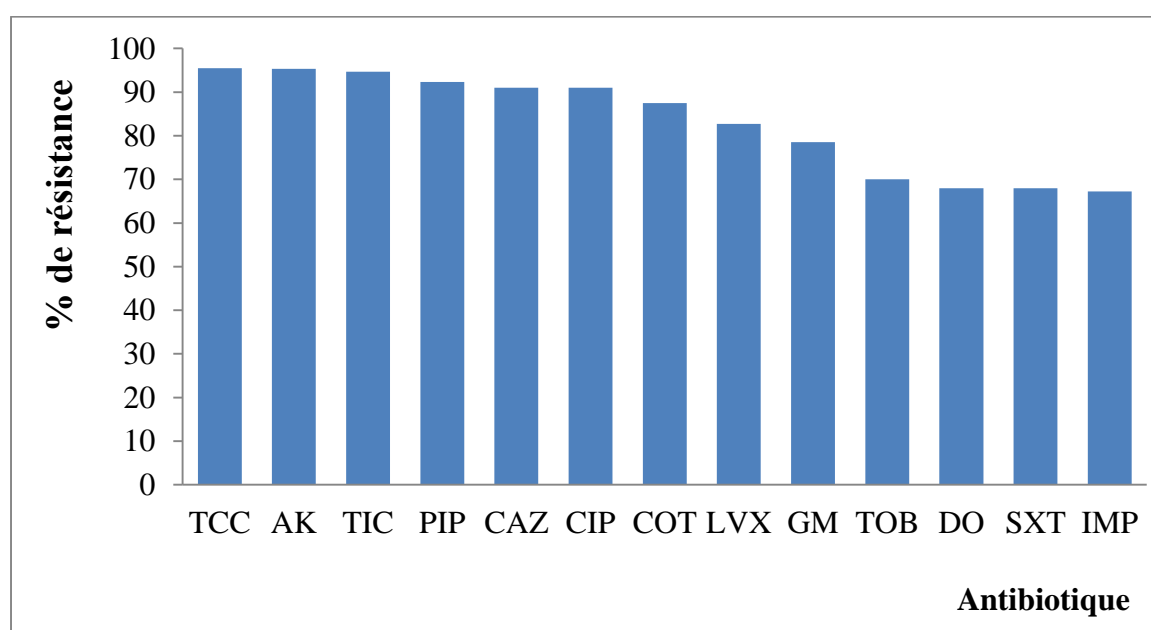


Figure 42 : Le taux de résistance d'*A.baumannii* aux antibiotiques testés.

➤ Interprétation des résultats :

Les pourcentages de résistance sont très élevés pour la Ticarcilline + acide clavulanique (95,5%), l'Amikacine (95,3%), Ticarcilline (94,7 %), Pipéracilline (92,3 %), Céfotazidime (91%), Ciprofloxacine (91%), Cotrimoxazole (87,5 %), Lévofloxacine (82,7 %) et Gentamicine (78,5%).

### 2.4 Tests complémentaires de sensibilité aux antibiotiques et recherche phénotypique des mécanismes de résistance :

- La recherche des céphalosporinases et des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu c'est révélée infructueuse sans aucune augmentation des diamètres des disques de CAZ, d'ATM sur Muller-Hinton additionnée d'Oxacilline par rapport au Muller Hinton simple.

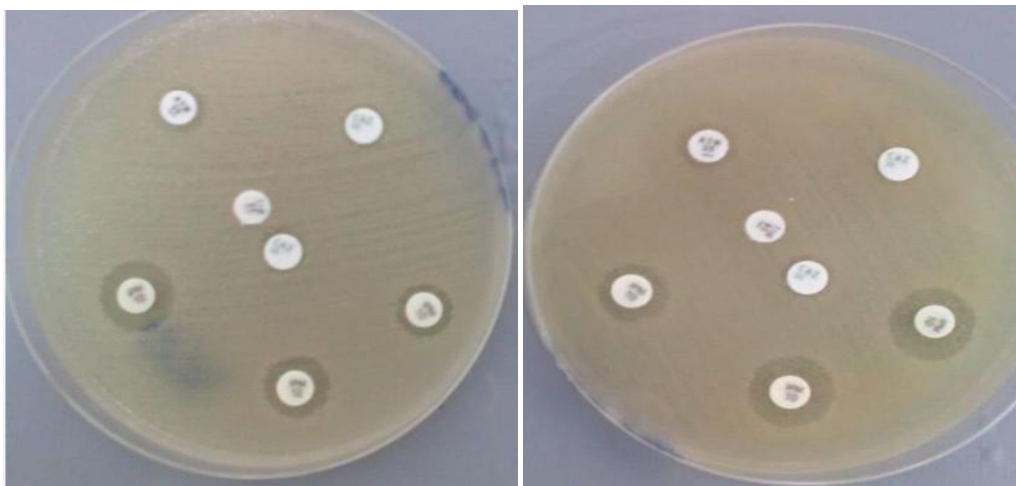


Figure 43 : Test négatif de la recherche des céphalosporinases et des BLSE, à gauche milieu MH additionné d'Oxacilline, à droite milieu MH sans Oxacilline.

- La recherche des Carbapénémases de Classe A a été négative sans aucune synergie entre l'IPM et le TCC sur MH-simple et MH+Oxacilline.

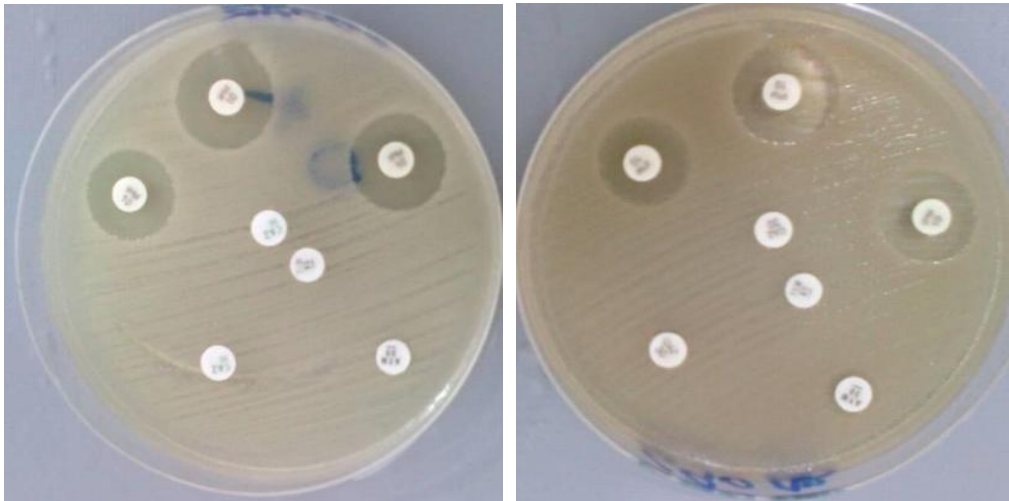


Figure 44 : Test négatif de la recherche des carbapénèmases de classe A, à gauche milieu MH additionné d'Oxacilline, à droite milieu MH sans Oxacilline.

- La recherche des enzymes de classe B a été négative sans aucune synergie entre l'IPM et l'EDTA, cependant , chez deux souches nous avons noté une augmentation des diamètres de l'IPM dans le milieu MH+OXA par rapport au MH-simple de plus de 05mm suggérant que la résistance aux carbapénèmes est médiée par une hyperproduction d'une céphalosporinase associée a d'autres mécanismes de résistance tel que l'imperméabilité ou la détoxification.

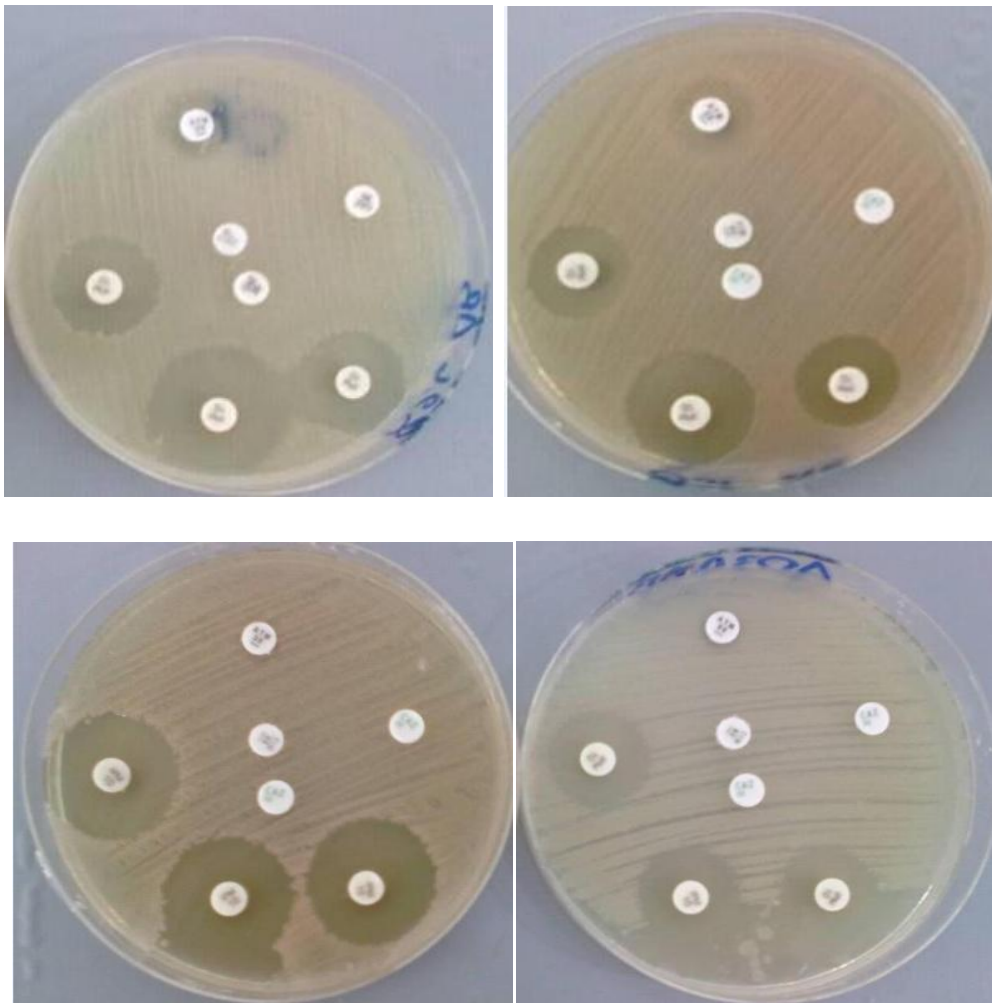


Figure 45 : Augmentation du diamètre de l'imipénème : sur deux souches nous avons noté une augmentation des diamètres de l'IPM dans le milieu MH+OXA par rapport au MH simple, à gauche des milieux MH additionné d'Oxacilline, à droite des milieux MH sans Oxacilline.

### 3. Discussion :

#### 3.1 L'épidémiologie des infections à *A.baumannii* :

##### 3.1.1 La répartition d'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées :

Au cours de la période d'étude, les souches d'*A.baumannii* ont représenté 3 % de l'ensemble des bactéries isolées au sein du laboratoire.

Ce taux reste relativement très bas par rapport à celui rapporté par une étude menée au CHU de Fès réalisée en 2015 qui est de 5.8 %.Cependant, ce pourcentage reste élevé par rapport aux taux rapporté à l'hôpital de Frères khalif et l'hôpital de Marouane Abed de Chlef en 2016 (1.67%).

Les taux les plus élevés sont rapportés en Inde en 2015 avec un taux de 10.2%, et en Iran avec un taux de 24.2% par une étude réalisée en 2016.

Tableau 17 : Comparaison de la répartition de l'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes isolées

	Fès 2015(86)	Chlef 2016 (80)	France 2014 (87)	Iran 2016 (88)	Inde 2015 (2)	Notre étude
<i>A.baumannii</i>	5,8%	1,67%	<1%	24,2%	10,2%	3%

##### 3.1.2 Le taux d'*A.baumannii* par rapport aux germes les plus isolés :

A l'hôpital Belloua, la fréquence d'isolement d'*A.baumannii* est la plus faible par rapport aux autres germes à potentiel nosocomial telle que : *Escherichia coli* (40%) et *Staphylococcus aureus* (21%), ce taux reste relativement très bas par rapport a celui rapporté dans d' autres études (tableau 18), cependant, le caractère nosocomial des infections dont les prélèvements analysés proviennent reste à prouver, ceci est rendu particulièrement délicat par les fiches de renseignements très souvent vides en particulier des services les plus pourvoyeurs.

Tableau 18 : Comparaison de la répartition de l'*A.baumannii* au sein des espèces bactériennes les plus isolées.

	Maroc Fès 2015(86)	France 2014 (87)	Notre étude
Taux d' <i>A.baumannii</i>	5,8%	<1%	5%

### **3.1.3 L'évolution de l'isolement d'*Acinetobacter baumannii* :**

*A.baumannii* est un opportuniste émergent important, il est de plus en plus identifié comme responsable d'infections nosocomiales à l'hôpital Belloua, en effet sa fréquence d'isolement a connu une augmentation estimée à 1,41% depuis 2014 jusqu'à 2017, pour atteindre 61 souches en mai 2018 sur un ensemble de 2302 germes isolés, cependant ce taux reste faible par rapport aux taux de souches d'*A.baumannii* identifiées à l'hôpital Nedir Mohamed pendant les mêmes années, nous pouvons expliquer ce fait par la nature de l'activité au sein de l'hôpital Belloua, cependant nous avons noté que les demandes d'examen cytot bactériologique par les services médicaux et chirurgicaux est faible. A ce titre nous avons observé que ces demandes faisaient suite à une longue période d'antibiothérapie probabiliste inadaptée, suivie d'échec thérapeutique motivant la pratique d'un examen cytot bactériologique (ECB). Ces pratiques doivent faire l'objet d'une sensibilisation des professionnels de la santé au niveau de l'hôpital Belloua, afin de favoriser la prescription d'ECB et de limiter l'antibiothérapie intempestive.

### **3.1.4 Le taux de mortalité chez les cas porteurs d'*A.baumannii* :**

L'*A.baumannii* est réputé comme une bactérie de faible pathogénicité dans la majorité des cas le taux de mortalité chez les patients porteurs n'est pas directement attribuée à l'infection d'*A.baumannii*, dans notre étude ce taux est de 7%.

Dans d'autres études réalisées au Maroc au CHU de Fès 66,5 %(86) cas de décès ont été rapportés, en Espagne en 2014 (89), le taux de patients décédés était de 24,4%, en France ce taux était de 49% dans une étude réalisée en 2014 (87).

### **3.1.5 L'isolement d'*A.baumannii* par rapport aux services d'hospitalisation :**

Les souches d'*A.baumannii* isolées provenaient essentiellement des services de rééducation (28%) suivi par le service d'endocrinologie (26%), ces résultats diffèrent des données de la littérature, étant donné que la réanimation est toujours le service le plus pourvoyeur des infections à *A.baumannii* mais avec des taux variables. Le taux retrouvé dans nos résultats est de (5%). ceci peut facilement s'expliquer par la récente ouverture de ce service (2017) qui n'existait pas auparavant.

Les patients de la rééducation sont des patients multi tarés, nécessitant une hospitalisation prolongée, répétée, entre autre ils sont soumis à des manœuvres invasives comme le sondage urinaire, ce qui multiplie la probabilité de colonisation et infection par *A.baumannii*.

En raison de l'autorisation d'accès non accordée au service d'endocrinologie-diabétologie, il ne nous a pas été possible d'étudier les facteurs de risque spécifique à ce service.

### 3.1.6 L'isolement d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements et le type d'infection :

Dans notre étude le pourcentage d'isolement le plus élevé de ce germe est observé dans les prélèvements urinaires 44%, provenant des services les plus pourvoyeurs à savoir la rééducation fonctionnelle et la diabétologie. Les infections suppurées sont également des sites de prédilection des infections à *A.baumannii*, dans notre étude elle est de 41% (tableau 16)

Tableau 16 : comparaison de la répartition d'*A.baumannii* selon la nature des prélèvements.

Les prélèvements	Maroc, hôpital Rabat 2015 (90)	Egypte 2015 (91)	Afrique de sud 2015 (92)	Notre étude
Urines	12,02%	9,52%	4%	44%
Pus	22,5%	-	-	41%
PDP (prélèvement des dispositifs pulmonaires) et crachats	44,67%	14,28%	41%	15%

Le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Belloua ne reçoit que peu de prélèvements distaux protégés. Ainsi, les chiffres que nous observons sont intriquement liés à la spécificité de l'hôpital Belloua, ainsi, l'ouverture du service de réanimation prédit une augmentation progressive mais sur des infections broncho-pulmonaires à ce germe.

### **3.2 Les facteurs de risque d'acquisition des infections à *A.baumannii* chez les patients hospitalisés:**

#### **3.2.1 Les facteurs liés aux patients :**

##### **3.2.1.1 Selon le sexe :**

Les infections à *A.baumannii* ont été plus fréquentes chez la population masculine que féminine.

La prédominance masculine a été apportée dans plusieurs études nationales, Maghrébine et internationales; des auteurs américains ne trouvent pas que le sexe est un facteur de risque, cependant cette prédominance peut être expliquée par le fait 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 qui surviennent en fréquence élevée chez les hommes.(93)

##### **3.2.1.2 Selon l'âge :**

Dans notre étude la fréquence d'isolement la plus élevée est constatée chez les patients de la tranche d'âge  $\geq 60$ , ce qui reflète que l'âge avancé est un facteur de risque a ne pas écarter dans l'acquisition des infections nosocomiales, ceci pourrait être expliqué par la vulnérabilité des personnes âgées, en effet ce sont des sujets qui présentent un terrain d'immunodépression non négligeable , qui peut être aggravé en cas de pathologies associées telles que : le diabète, les atteintes multi viscérales, constituant ainsi une porte d'entrée facile du germe. Nos résultats sont en concordances avec les données de la littérature et renforcent le caractère opportuniste de ce germe.

##### **3.2.1.3 Les antécédents médicaux :**

###### **➤ L'immunodépression :**

Les patients ayant une immunité potentiellement déficitaire représentent un pourcentage élevé soit 80% (n=24) de l'ensemble des patients de cette étude n=30, ils sont essentiellement répartis en patients diabétiques (n=9), des patients sous chimiothérapie anticancéreuse (n=8), et des patients atteints des maladies inflammatoires chroniques (n=4) alors que 3 patients sont atteints d'insuffisance rénale chronique, cela est en concordance avec les données de la littérature.

Dans notre étude les infections à *A.baumannii* surviennent en premier lieu chez les patients diabétiques avec un taux de 30%; dans une étude réalisée à Fès en 2012 (94), 26.6% des patients étaient diabétiques, une autre étude publiée en 2013 a montré que l'*Acinetobacter baumannii* est de plus en plus prévalent chez les patients atteints de diabète sucré au Moyen-Orient.(95)

Une étude réalisée en France en 2014 note que 28% des cas ont eu une cardiopathie, 25% ont le diabète ; 20% ont un BPCO (broncho pneumopathie chronique obstructive), et 17% sont alcooliques chroniques.(87)

Dans une étude réalisée à l'hôpital Moulay Ismail à Meknès en 2016 a montré que 15% des patients étaient diabétiques, 9% des patients avaient des cardiopathies et 9% des patients avaient des broncho-pneumopathies chroniques.(90)

### **3.2.2 Facteurs liés aux services :**

#### **3.2.2.1 Les manœuvres invasives :**

Les actes invasifs en milieu hospitalier détruisent les barrières de défense chez les patients ce qui peut augmenter le risque d'acquisition des infections aux bactéries multi résistantes.

Le sondage urinaire représente un facteur de risque majeur d'infection à *A.baumannii*, dans notre étude il représente 53,3%. Autres études ont montré que le sondage urinaire est un facteur de risque de la survenue de l'infection nosocomiale, et essentiellement à *A.baumannii*, notamment dans une étude réalisée à l'hôpital Mohamed V de Rabat en 2012 qui rapporte que 90.9% des patients avaient une sonde urinaire.(96)

La ventilation mécanique demeure aussi l'un des facteurs de risque les plus importants pour l'acquisition de l'*A.baumannii*. Selon nos résultats, 10 % des cas infectés à *A.baumannii* étaient sous ventilation assistée.

L'acte chirurgical préalable constitue selon nos résultats 26,6% des patients, ce taux atteint 90% au CHU Sahloul en Tunisie et reste relativement élevé par rapport à celui rapporté à l'hôpital Mohamed V de Rabat en 2012 estimé à 30%.(96)

### 3.2.2.2 Antibiothérapie antérieure :

L'antibiothérapie prophylactique est considérée comme un facteur de risque de résistance bactérienne quel que soit le site infecté et la flore bactérienne en cause, en effet la relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne est bien prouvée.

Nos résultats montrent que 100% des patients de notre étude ont eu une antibiothérapie prophylactique durant la période qui précède l'infection par *A.baumannii*.

Dans notre étude, le chiffre 45 représente des malades ayant reçu une antibiothérapie en commun, néanmoins, l'effectif représentatif de chaque molécule antibiotique reçue séparément par les malades est de 30.

Dans une étude en Espagne en 2014, 83,8% des patients étaient sous antibiothérapie prophylactique (89), alors que, dans une étude marocaine au CHU de Rabat en 2012, 97,4% des patients étaient sous antibiothérapie antérieure.(96)

### 3.2.2.3 La durée du séjour à l'hôpital :

Une durée d'hospitalisation élevée est un facteur de risque d'acquisitions des infections nosocomiales.

## 3.3 Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques :

*A.baumannii* a marqué une évolution importante de la résistance aux antibiotiques en raison de sa capacité à prospérer dans les milieux hospitaliers et à acquérir rapidement des mécanismes de résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques notamment : les bêta-lactamines à large spectre, les Aminosides et les Fluoroquinolones.

Le premier fait marquant de nos résultats est le taux de résistance élevé des souches à la Ticarcilline + acide clavulanique ( 95,5%), l'Amikacine (95,3 %), Ticarcilline (94,7%), la Pipéracilline (92,3%), la Céfotaxime (91%), Ciprofloxacine (91%), Cotrimoxazole (87,5 %) et Lévofloxacine (82,7 %). Des études nationales et internationales ont soulevé des résultats similaires avec des taux de résistance élevés aux différents antibiotiques, notamment des

études menées au CHU de Tizi Ouzou et au CHU de Sétif en 2011, à Rabat Maroc en 2015 et en France en 2014.

Tableau 19 : Comparaison des taux de résistance à *A.baumannii* (%)

Les antibiotiques	Algérie 2013 (97)	Rabat 2015 (98)	France 2014 (87)	AARN 2014	Nos résultats
TCC	97,2	-	-	88,84	95,5
AK	78,6	53	70,3	60,84	95,3
TIC	97,2	89,25	-	85,31	94,7
PIP	90,1	88,58	-	91,77	92,3
CIP	92,3	87,78	67	78,99	91
CAZ	98,6	86,53	91	87,10	91
GM	22,5	-	50	77,33	78,5
SXT	-	80	33	63,33	68
IMP	47,9	79,95	15,2	77,49	67,2
TOB	97,1	-	-	68,17	70
DO				72,63	68

### **4. Recommandations :**

La maîtrise de la dissémination des souches multirésistantes à l'hôpital et aux unités de soins intensifs surtout, est très importante, vu leur impact en terme de risque accru d'échec thérapeutique, d'augmentation de la durée d'hospitalisation et des coûts liés aux soins.

Afin de contrôler les épidémies produites par *A.baumannii* il faut d'abord identifier la source de l'infection, réaliser les analyses moléculaires pour investiguer le caractère clonal de l'épidémie, déterminer le risque de transmission et instaurer les mesures d'isolement de contact.

#### **4.1 Prévention :**

##### **4.1.1 Respect des protocoles de soins :**

L'incidence élevée des infections nosocomiales reflète le niveau de qualité des soins, il est, de ce fait, indispensable d'insister sur le respect des procédures lors des différents soins administrés aux patients.

**Le lavage des mains** constitue la procédure principale pour la prévention des infections nosocomiales .Il est estimé que l'alcool éthylique à 70% et la polyvidone iodée à 10% sont efficaces dans l'élimination d'*A baumannii* au niveau des mains contaminées.

##### **4.1.2 Désinfection du matériel médical :**

Outre les règles habituelles de désinfection ou de stérilisation du matériel imposées par son site d'utilisation, l'isolement contact requiert une stricte individualisation du matériel de soin courant qui est fréquemment contaminé par les micro-organismes (gants d'examen, garrot, brassard à tension...), si cela est impossible ou si le matériel ne se prêt pas à une utilisation individuelle, tous doit être nettoyé et désinfecté avec des désinfectants suffisamment actifs.

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 de matériels à usage unique, ce qui diminue l'incidence de ces infections.

### **4.1.3 Lutte contre la colonisation cutanée et muqueuse :**

Les patients qui présentent les facteurs de risques tels que: une durée de ventilation mécanique supérieure à 20 jours et une durée de cathétérisme veineux centrale supérieure à 20 jours doivent subir 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.

### **4.1.4 La limitation de l'antibiothérapie antérieure à large spectre :**

Le début d'une antibiothérapie ne doit 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 se fait chez les patients ayant un haut risque d'acquisition d'infection aux germes multirésistants et chez lesquels le pronostic vital est engagé, ou bien lors de l'existence de signes évidents de choc septique chez les patients.

Une antibiothérapie empirique inadaptée constitue un facteur de risque majeur, il est responsable d'une pression de sélection à l'origine de l'émergence des souches d'*A.baumannii* multi résistantes, d'où la nécessité d'attendre des résultats de l'antibiogramme avant d'entamer toute antibiothérapie.

## **4.2 Détection de l'origine de l'infection :**

Elle peut être endogène ou exogène :

### **4.2.1 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), chez le personnel soignant (main, blouses, stylos), et sur le matériel médical.

### **4.2.2 Origine endogène :**

C'est lorsque le patient s'infecte par sa propre flore.

### **4.3 La prise en charge de la source de contamination :**

Il s'agit de l'isolement des patients contaminés ou infectés, la décontamination du matériel mis en cause.

En situation épidémique, il faut réaliser un écouvillonnage rectal et nasal de façon systématique dès les premières 24 heures d'admission chez tout nouveau patient.

Le typage moléculaire doit être réalisé ultérieurement afin de lier l'émergence des infections à une ou plusieurs souches, qu'elles soient humaine ou environnementale et de connaître l'écologie bactérienne des services.

### **4.4 Politique de la prescription des antibiotiques :**

Il s'agit de la restriction de prescription des antibiotiques à large spectre, le remplacement des C3G par une association de pénicilline avec un inhibiteur des pénicillinases (par exemple Pipéracilline- Tazobactam)

Malheureusement dans la majorité des cas documentés dans le monde entier seul l'imipénème qui s'est montré efficace pour le traitement des infections à *A.baumannii*, le principal inconvénient de cette mesure est l'émergence et la propagation de résistance à l'imipénème due à la prescription continue de cet antibiotique.

### **4.4 La surveillance :**

La surveillance constitue un élément primordial dans la lutte contre les infections nosocomiales.

Elle est pilotée par des structures spécifiques :

#### **Le comité de lutte contre les infections nosocomiales CLIN :**

Le CLIN est une instance obligatoire depuis 1989, chargée de la lutte contre les infections nosocomiales dans les Etablissements de soins. Il travaille en collaboration étroite avec l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOHH).

Le CLIN est composé de plusieurs catégories de professionnels :

- Des représentants des professions médicales (médecin et pharmacien)
- Des représentants des professions paramédicales (soin ou médico-techniques)
- Des représentants des professions administratives, logistiques et techniques,
- L'EOHH,
- Des représentants des usagers (à titre consultatif).

Le rôle du CLIN :

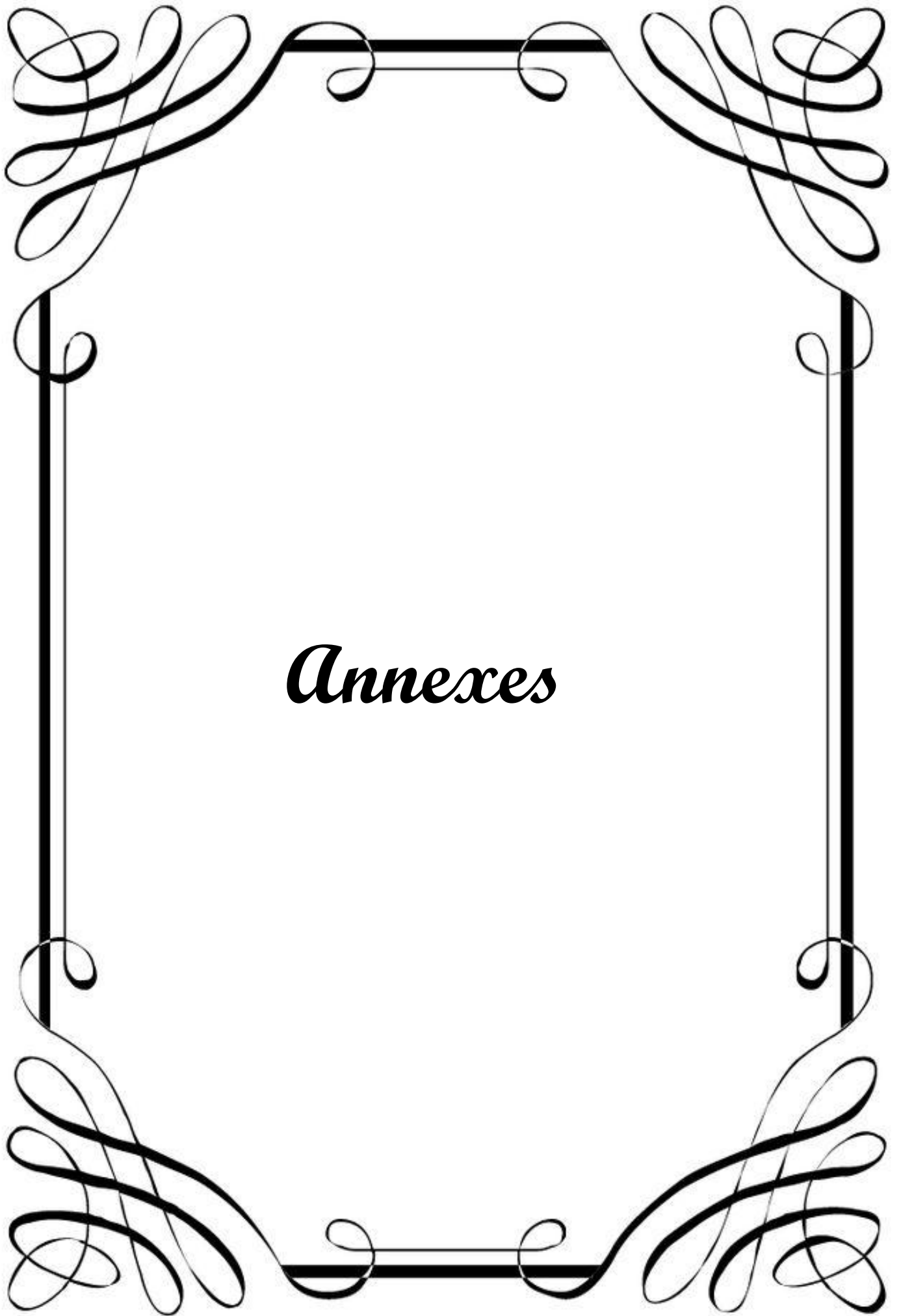
Définir la politique de lutte contre les infections nosocomiales mise en application par l'EOHH et l'ensemble des professionnels.

### **L'Equipe opérationnelles d'hygiène (EOH):**

Pour la réalisation de ces missions, le CLIN doit être assisté par une équipe opérationnelle d'hygiène qui est composée de personnels médicaux et paramédicaux spécialisés en hygiène hospitalière : elle associe un médecin ou un pharmacien, ainsi qu'un personnel infirmier. Cette équipe peut être complétée par d'autres professionnels (techniciens biohygiénistes, techniciens d'études cliniques).

### **Le laboratoire de microbiologie :**

- La détection des épidémies
- La surveillance des bactéries endémiques multirésistantes aux antibiotiques.
- Suivi de l'écologie bactérienne et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques
- Identification d'événements rares ou émergents.



*Annexes*

**Annexe I: les espèces d'Acinetobacter**

Espèces	Espèces génomiques	Principale origine d'isolement
Les noms valides publiés		
<i>A. albensis</i>		Sol, Eau
<i>A. apis</i>		Abeille
<i>A. baumannii</i>	2	Homme, Animal
<i>A. baylyi</i>		Sol
<i>A. beijerinckii</i>		Homme, Animal, Sol, Eau
<i>A. bereziniae</i>	10	Homme
<i>A. bohemicus</i>		Sol, Eau
<i>A. boissieri</i>		<i>Nectar floral</i>
<i>A. bouvetii</i>		Boues activées
<i>A. brisouii</i>		<i>Tourbe</i>
<i>A. calcoaceticus</i>	1	<i>Sol</i>
<i>A. celticus</i>		<i>Sol, Eau</i>
<i>A. courvalinnii</i>		<i>Homme, Animale</i>
<i>A. dispersus</i>		Sol, eau, humain
<i>A. djkschoorniael=A.lactucae</i>		<i>Homme, Eau, laitue</i>
<i>A. equi</i>		<i>Cheval</i>
<i>A. gandensis</i>		<i>Cheval, Bétail, Eau</i>
<i>A. gernerii</i>		<i>Boues activées</i>
<i>A. grimontii (= A. junii)</i>		<i>Boues activées</i>
<i>A. guangdongensis</i>		<i>Minerai</i>
<i>A. guillouiae</i>	11	<i>Homme, Sol</i>
<i>A. gyllenbergii</i>		<i>Homme</i>
<i>A. haemolyticus</i>	4	Homme
<i>A. harbinensis</i>		Eau de rivière
<i>A. indicus</i>		Décharge
<i>A. johnsonii</i>	7	Homme, Animal
<i>A. junii</i>	5	Homme
<i>A. kookii</i>		<i>Sol</i>

<i>A.lactucea</i>		<i>Laitue</i>
<i>A. lwoffii</i>	8/9	<i>Homme, Animal</i>
<i>A.modestus</i>		<i>Homme, Eau</i>
<i>A. nectaris</i>		<i>Nectar floral</i>
<i>A. nosocomialis</i>	13TU	<i>Homme</i>
<i>A. pakistanensis</i>		<i>Eaux usées</i>
<i>A. parvus</i>		<i>Homme, Animal</i>
<i>A. pittii</i>	3	<i>Homme, Sol</i>
<i>A.populi</i>		<i>Écorce du Populus</i>
<i>A.pragensis</i>		<i>Sol, Eau</i>
<i>A.proteolyticus</i>		<i>Homme</i>
<i>A. puyangensis</i>		<i>Écorce de Populus</i>
<i>A. qingfengensis</i>		<i>Écorce de Populus</i>
<i>A. radioresistens</i>	12	<i>Homme, Sol, Coton</i>
<i>A. rudis</i>		<i>Lait cru, Eaux usées</i>
<i>A. schindleri</i>		<i>Homme</i>
<i>A. seifertii</i>	Proche 13TU	<i>Homme</i>
<i>A. soli</i>		<i>Sol, homme</i>
<i>A. tandoii</i>		<i>Boue activée</i>
<i>A. tjembergiae</i>		<i>Boue activée</i>
<i>A. towneri</i>		<i>Boue activée</i>
<i>A. ursingii</i>		<i>Homme</i>
<i>A. variabilis</i>	5TU	<i>Homme, Animal</i>
<i>A. venetianus</i>		<i>Eau de mer</i>
<i>A.vivianii</i>		<i>Homme, Sol, Eau</i>
Espèces nommées avant l'impression dans l'IJSEM (Revue internationale de microbiologie systémique et évolutive)		
<i>A.larvae</i>		<i>Larve</i>
<i>A.defluvii</i>		<i>Eaux usées hospitalières</i>
<i>A.colistiniresistens</i>		<i>Homme</i>
Désignations d'espèces indicatives		

Genomic sp 6	6	Homme
Genomic sp 15BJ	15BJ	Homme
Genomic sp 16	16	Homme
Taxon 21		Homme
Taxon 22		Homme
Taxon 23		Homme
Espèces avec des désignations provisoires ou publiées mais non validées		
<i>A. antiviralis</i>		Mer
<i>A. halotolerans</i>		Sol
<i>A. konggiensis</i>		Egouts
<i>A. marinus</i>		Mer
<i>A. oleivorans</i>		Rizière
<i>A. oryzae</i>		Riz
<i>A. plantarum</i> (= <i>A. jun nii</i> )		Racines de plantes de tabac
<i>A. refrigeratoris</i>		Réfrigérateur
<i>A. seohaensis</i> (= <i>A. town eri</i> )		Eau de mer
<i>A. septicus</i> (= <i>A. ursing gii</i> )		Homme

**Annexe II: La classification et les mécanismes d'action des antibiotiques :**

Les antibiotiques	Les molécules	Le mécanisme d'action
Les $\beta$ lactamines		
Les pénames	La pénicilline G	Les $\beta$ -lactamines agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par le biais d'une liaison à des cibles moléculaires spécifiques appelées les protéines liant les pénicillines (PLP). Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaînes polysaccharidiques reliées par des peptides. Ses précurseurs sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Le blocage de la phase finale de polymérisation représente le mode d'action des $\beta$ -lactamines. Chez les bactéries à Gram négatif, les $\beta$ -lactamines doivent traverser la membrane externe pour atteindre leurs cibles. Cette membrane agit comme une barrière hydrophobe et les $\beta$ -lactamines, qui sont le plus souvent des molécules hydrophiles, vont traverser cette barrière essentiellement par la voie des porines. Après avoir traversées la membrane externe des
	pénicillines M : -Methicilline -Oxacilline - Dérivés de l'oxacilline (Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline	
	Aminopénicillines : -Ampicillines et ses dérivés : Bacampicilline (vo), Métampicilline, Pivampicilline -Analogues de l'Ampicilline : Amoxicilline, Epicilline	
	Carboxy-pénicillines : - Carbénicilline - Ticarcilline	
	Acyl-amino-pénicillines : - Pipéracilline - Azlocilline - Apalcilline -Mézlocilline	
	Amidino-pénicillines : -Mécillinam - Pivmécillinam	
	inhibiteurs de $\beta$ lactamase :  Pénicillines sulfones: Sulbactam Tazobactam  Oxapénames: - Acide clavulanique (utilisé en association avec une $\beta$ lactamines) : Amoxicilline + Acide clavulanique	

	Ticarcilline + Acide clavulanique	bactéries à Gram négatif, les $\beta$ -lactamines diffusent facilement à travers le peptidoglycane, se trouvant ensuite dans l'espace périplasmique.
Céphèmes	Les Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération : Injectables Céfalotine, Céfacétrile, Céfapirine, Céfaloridine, Céfazoline Céphalosporines orales: Céfalexine, Céfradine, Céfadroxil, Céfaclor	
	Céphalosporines de 2 <sup>ème</sup> génération  Injectables Céfoxitine (Céphamycine) Céfuroxime, Céfamandole	
	<b>Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération</b> Injectables Céfotaxime, Céftrizoxime, Céftriaxone, Latamoxef (Oxalcephem), Céf tazidime, Cefsulodine  <b>Orales:</b> Céfixime	
	Céphalosporines de 4 <sup>ème</sup> génération - Céfépime - Céfpirone	
Carbapénèmes	Imipénème, Méropénème Ertapénème, Doripénème	
Monobactames	Aztréonam	

<p>Les aminosides</p>	<p>Groupe de la streptidine: Streptomycine, Dihydrostreptomycine</p> <p>Groupe de la 2-déoxystreptamine: Néomycine, Paromomycine, Framycétine, Kanamycine, Tobramycine, Amikacine, Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine</p> <p>Aminocyclitol : bacteriostatique Spectinomycine</p>	<p>Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 30S du ribosome. Pendant la traduction des protéines il y a erreur de lecture de certains triplets (erreur de lecture du code génétique) ce qui aboutit à la synthèse de protéines inutilisables par la bactérie (mort de la bactérie)</p>
<p>Tétracyclines</p>	<p>Composés naturels Oxytétracycline (voie IM), Chlortétracycline(voie IM) Composés de synthèse: <b>Doxycycline</b> (VO/ IV), Minocycline(VO)</p>	<p>Les tétracyclines sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 30S du ribosome. Ce sont des inhibiteurs de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, ils empêchent la fixation de l' aminoacyl-ARNt</p>
<p>Phénicolés</p>	<p>Chloramphénicol Thiamphénicol</p>	<p>Les Phénicolés sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils bloquent l'élongation de la chaîne polypeptidique en formation en inhibant la polymérase</p>
<p>Quinolones et Fluoroquinolones</p>	<p>Quinolones : Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine</p> <p>Fluoroquinolones : Péfloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Lévofloxacin, Moxifloxacin</p>	<p>Ils agissent sur deux enzymes impliqués dans la synthèse de l'ADN: L'ADN gyrase et l'ADN topo isomérase IV induisant ainsi un changement de conformation des enzymes et leur blocage.</p>

<p>Les Antibiotiques peptidiques : les Polymyxines</p>	<p>Polymixine B Polymixine E ou colistine</p>	<p>Les antibiotiques polypeptidiques possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides membranaires. Ceci aboutit à la mort cellulaire par rupture de la barrière osmotique, fuite de composants intra cytoplasmiques essentiels et libération d'enzymes lytiques.</p>
<p>Macrolides-Lincosamides-Streptogramines</p>	<p>Macrolides : 14atomes: Erythromycine, Oléandomycine Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine 15atomes: Azithromycine 16atomes: Josamycine, Spiramycine Midécamycine</p> <p>Lincosamides : Lincomycine, Clindamycine</p> <p>Streptogramines : Pristinamycine Virginiamycine Quinupristine Dalfoprystine</p>	<p>Les MLS sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation</p>
<p><i>Rifamycine</i></p>	<p><i>Rifamycine</i> <i>Rifamycine SV</i></p>	<p>Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messenger (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase</p>
<p>Sulfamides</p>	<p>Sulfapyridine, Sulfafurazole Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxypyridazine</p>	<p>Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides</p>

	Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguanidine	nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS)
2-4 diaminoptéridine	Trimethoprine	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase
Sulfamides+Trimethoprine	Sulfaméthoxazole+Trimethoprine (Cotrimoxazole).	Agit sur les deux enzymes précédents

**Annexe III : La fiche de renseignement**

1-identification du patient :

Numéro du patient :.....

Age :..... Sexe : F  M

Service d'hospitalisation :.....

Date d'admission au service : ...../...../.....

Le motif d'admission :.....

2- facteurs de risque :

a-Etat physiologique débilissant : oui non

Age Atteinte cardiovasculaire Pathologie métabolique

Grossesse Pathologie respiratoire Pathologie immunitaire

Dénutrition Atteinte rénale Pathologie cutanée

Toxicomanie Atteinte neurologique

Autre

.....

.....

.....

.....

b-Gestes invasifs : oui non

Endoscopie date ...../...../.....

Type .....

Cathéter date...../...../.....

Type .....

Intervention chirurgicale date ...../...../.....

Type .....

Sondage urinaire date...../...../.....

Type.....

Intubation date...../...../.....

Type.....

Trachéotomie date ...../...../.....

Type .....

ventilation assistée date...../...../.....

Type .....

Autres.....

.....

.....

.....

.....

.....

3-Le prélèvement

Date...../...../.....

La nature

Le siège

4-Signes cliniques de l'infection :

5-Les traitements en cours :

	La nature	Le dosage	La durée
Les antibiotiques			
Autres			

6-Examens complémentaires biologiques

#### **Annexe IV : la technique de la coloration de Gram :**

- Coloration primaire :
  - Confectionner un frottis des bactéries sur une lame ;
  - Colorer avec le Violet de Gentiane pendant 1mn ;
  - Rincer à l'eau abondante;
  - Recouvrir la lame de Lugol pendant 1 mn ;
  - Rejeter le Lugol et faire couler de l'Alcool sur la préparation pendant 05 secondes environ ;
  - Rincer immédiatement à l'eau ;

- Coloration secondaire :
  - Recouvrir la préparation de Fushine pendant 1 mn ;
  - rincer à l'eau ;
  - Sécher au dessus de la flamme du bec bunsen ;
  - Observation à l'immersion : grossissement : 10×1000.

#### **Annexe V : le test oxydase**

##### ❖ Technique

- prendre un disque buvard déjà imprégné de réactif, l'imbiber d'eau physiologique stérile,
- prendre une colonie à deux d'un milieu gélosé solide(ne pas faire le teste à partir d'une pente TSI ou KIA)

##### ❖ Lecture :

La bactérie est dite oxydase + → apparition immédiate d'une coloration rose violacée.

#### **Annexe VI : Le test catalase.**

##### ❖ Technique

- prendre un disque buvard déjà imprégné de réactif, l'imbiber d'eau physiologique stérile,
- prendre une colonie à deux d'un milieu gélosé solide(ne pas faire le teste à partir d'une pente TSI ou KIA)

❖ Lecture :

La bactérie est dite catalase + → apparition immédiate des bulles d'air.

### **Annexes VII : la galerie biochimique**

❖ Préparation de la galerie :

- Réunir le fond et le couvercle d'une boîte d'incubation et répartir de l'eau distillée dans toutes les alvéoles afin de créer une atmosphère humide ;
- Inscrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte ;
- Déposer la galerie sur le fond de la boîte.

❖ Préparation de l'inoculum :

- A partir d'une culture pure, prélever 1 à 4 colonies bien isolées, N'utiliser que des cultures jeunes (18-24 heures) ;
- Réaliser une suspension bactérienne dans un tube de 5 ml d'eau distillée stérile.

❖ Inoculation de la galerie :

- Remplir chaque test avec la suspension en respectant les consignes suivantes :
- Poser la pointe de la pipette Pasteur à l'intérieur et sur le côté pour éviter la formation de bulles ;
- Pour les tests soulignés remplir la cupule et ajouter de l'huile de vaseline (ADH, LDC, ODC, H<sub>2</sub>S, URE) ;
- Pour les tests encadrés remplir le tube et la cupule (CIT, VP, GEL) ;
- Pour les tests ni encadrés ni soulignés remplir juste la cupule ;
- Fermer la boîte et incuber la galerie à 37° pendant 18 à 24h.

❖ Lecture des résultats :

- Pour la recherche de l'indole rajouter quelques gouttes de réactif Kovacs dans la cupule IND, une couleur rose indique une réaction positive.
- Pour la recherche de la TDA rajouter quelques gouttes de chlorure de fer III dans la cupule TDA.
- Pour le test VP : ajouter 1 goutte des réactifs VP 1 et VP 2 dans la cupule VP. Attendre 5-10 minutes. Une couleur rouge indique une réaction positive

❖ Identification :

- Reporter le profil numérique sur la fiche des résultats.
- Se référer au logiciel d'identification pour identifier la souche.

### **Annexes VIII : technique d'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques : (85)**

La méthode de diffusion ou des disques en milieu solide est la plus simple, elle consiste à ensemençer en surface un milieu solide par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique à une certaine concentration.

- Méthode de réalisation :

- préparation de l'inoculum.
- ajustement de la turbidité de l'inoculum.
- ensemençement des boîtes
- disposition des disques d'antibiotiques
- lecture des diamètres des zones d'inhibition
- interprétation

- Milieu pour antibiogramme :

- milieu pour MH, il doit être coulé à une épaisseur de 4mm
- les géloses doivent être séchées avant l'emploi

- Préparation de l'inoculum :

- A partir d'une culture pure de 18h à 24h sur milieu d'isolement approprié, raclé à l'aide d'une anse de platine ou d'une pipette quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques
- bien décharger l'anse ou la pipette dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile
- bien homogénéiser suspension bactérienne, son capacité doit être équivalente à 0.5 MF (Mc Farland), ou à une DO de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm, l'utilisation d'un densitomètre est fortement souhaitable
- l'inoculum doit être ensemençé dans les 15 min qui suivent la préparation

- L'ensemencement :

- tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum

- l'essorer en le pressant fermement (et en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum.

-frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées

- répéter l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement par passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose

- dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Petri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

- Application des disques d'antibiotiques :

- il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90mm

- Application des disques d'antibiotiques :

Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90mm

Presser chaque disque d'antibiotique à l'aide d'une pince bactériologique stérile et ne pas déplacer les disques après application.

# Conclusion

Dans cette étude, il a été démontré que l'*Acinetobacter baumannii* tient une place importante au sein des germes opportuniste émergents. En effet, bien que son pouvoir pathogène soit réduit, cette bactérie est devenue un casse tête thérapeutique non négligeable vu l'ampleur des infections nosocomiales qu'elle peut provoquer dans les unités de soins intensifs sur des patients fragiles porteurs de matériels invasifs ou présentant un terrain d'immunodépression.

Actuellement, en Algérie comme ailleurs, sa multirésistance à de nombreux antibiotiques et son retentissement en terme de morbidité, mortalité, et augmentation de la durée de séjour en font un véritable problème de santé publique à plusieurs niveaux. Le traitement actuel des infections à *Acinetobacter baumannii* est sujet de controverse vu la rapidité de l'émergence des souches multirésistantes à plusieurs agents antimicrobiens qui ont été auparavant efficaces, ce qui laisse à dire que le choix thérapeutique est vraiment réduit .

Pour finir il faut dire que l'actualisation des données locales sur le profil épidémiologique de ce germe pourra jouer un rôle important dans la rationalisation de l'utilisation des antibiotiques et dans la détermination d'une stratégie efficace pour l'instauration de bonnes pratiques d'hygiène hospitalière.

A decorative border in a calligraphic style, featuring elegant flourishes and scrolls that frame the central text. The border is composed of thick black lines with intricate, flowing patterns at the corners and midpoints of each side.

*Références bibliographiques*

1. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;35(3):219-26.
2. Azizi Imane, Touadjini Amina, Etude de la résistance aux antibiotique chez *Acinetobacter baumannii* 2015
3. Exner M, Bhattacharya S, Christiansen B, Gebel J, Goroncy-Bermes P, Hartemann P, et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hygiene and Infection Control*. 2017;12:Doc05.
4. Lin M-F, Lan C-Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*. 2014;2(12):787-814.
5. Sayehmiri F, Alikhani MY, Sayehmiri K, Karami M, Ghaderkhani J. The Prevalence of Antibiotic Resistance to Polymyxins in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in Iran and the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shiraz E-Med J*. 2017;18(12):e57580.
6. Necati Hakyemez I, Kucukbayrak A, Tas T, Burcu Yikilgan A, Akkaya A, Yasayacak A, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections and Changing Antibiotic Resistance. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2013;29(5):1245-8.
7. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*. 2014;71(3):292-301.
8. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;41(1):11-9.
9. Figueiredo Samy, *Acinetobacter* spp et réservoir de gènes de carbapénèmases 2011
10. Turner D, Ackermann HW, Kropinski AM, Lavigne R, Sutton JM, Reynolds DM. Comparative Analysis of 37 *Acinetobacter* Bacteriophages. *Viruses*. 2017;10(1).
11. Perrault Geoffroy, Grondin-hoareau Jean.Christophe *Acinetobacter baumannii* 2016.
12. Camille Boscher, Epidémie à *Acinetobacter baumannii* multirésistant dans un service de réanimation polyvalente: évolution par cas temoins de l'impacte de l'antibiothérapie 2014 .
13. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3(3):243-50.
14. Rafei R, Hamze M, Pailhories H, Eveillard M, Marsollier L, Joly-Guillou ML, et al. Extrahuman epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Lebanon. *Applied and environmental microbiology*. 2015;81(7):2359-67.
15. Hélène Rivière, *Acinetobacter baumannii* sensibilité aux antibiotique des souches isolées au bloc de réanimation respiratoire consulté le 15/12/2017 .

16. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(11):868-73.
17. Wafi Soukaina, Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* à l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknés 2017 .
18. JOLY\_GUILLOU *Acinetobacter* d'ici et d'ailleurs une bactérie aux visages multiples 2014.
19. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park K-H, Jang H-C. Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J*. 2014;50(2):37-44.
20. Abdelkrim Elhousni, Evolution sur six ans (2006-2011) de la résistance aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* en réanimation de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat 2011 .
21. Taleb Chafika, Etude de la résistance aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* au niveau de traumatologie et de médecine interne du CHU de Tlemcen.
22. Hélène Pailhories, réservoirs extrahospitaliers et non humains d'*Acinetobacter baumannii* sur l'île de la réunion 2016.
23. Chatane Ines, analyse phénotypique et quantification de la formation de biofilm par les bactéries d'intérêt médical 2017.
24. Hidri N. Identification d'*Acinetobacter* spp. au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(441):37-42.
25. Percival SL, Williams DW. *Acinetobacter*. 2014:35-48.
26. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:55.
27. Erac B, Yilmaz FF, Hosgor Limoncu M, Ozturk I, Aydemir S. [Investigation of the virulence factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2014;48(1):70-81.
28. McConnell MJ, Actis L, Pachon J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS microbiology reviews*. 2013;37(2):130-55.
29. Lee JS, Choi CH, Kim JW, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces dendritic cell death through mitochondrial targeting. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2010;48(3):387-92.
30. Asik G. [Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2011;45(2):371-80.

31. Badmasti F, Ajdary S, Bouzari S, Fooladi AA, Shahcheraghi F, Siadat SD. Immunological evaluation of OMV(PagL)+Bap(1-487aa) and AbOmpA(8-346aa)+Bap(1-487aa) as vaccine candidates against *Acinetobacter baumannii* sepsis infection. *Molecular immunology*. 2015;67(2 Pt B):552-8.
32. Choi CH, Hyun SH, Kim J, Lee YC, Seol SY, Cho DT, et al. Nuclear translocation and DNase I-like enzymatic activity of *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A. *FEMS microbiology letters*. 2008;288(1):62-7.
33. Choi CH, Lee JS, Lee YC, Park TI, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC microbiology*. 2008;8:216.
34. Moon DC, Choi CH, Lee JH, Choi CW, Kim HY, Park JS, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A modulates the biogenesis of outer membrane vesicles. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*. 2012;50(1):155-60.
35. Kim SW, Choi CH, Moon DC, Jin JS, Lee JH, Shin JH, et al. Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins. *FEMS microbiology letters*. 2009;301(2):224-31.
36. Kwon HI, Kim S, Oh MH, Na SH, Kim YJ, Jeon YH, et al. Outer membrane protein A contributes to antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* through the OmpA-like domain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(11):3012-5.
37. Cress BF, Englaender JA, He W, Kasper D, Linhardt RJ, Koffas MAG. Masquerading microbial pathogens: capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules. *FEMS microbiology reviews*. 2014;38(4):660-97.
38. Russo TA, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Cox AD, St. Michael F, et al. The K1 Capsular Polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* Is a Potential Therapeutic Target via Passive Immunization. *Infection and Immunity*. 2013;81(3):915-22.
39. Wang-Lin SX, Olson R, Beanan JM, MacDonald U, Balthasar JP, Russo TA. The Capsular Polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* Is an Obstacle for Therapeutic Passive Immunization Strategies. *Infect Immun*. 2017;85(12).
40. Geisinger E, Isberg RR. Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*. 2015;11(2):e1004691.
41. Marguerite Indriati Houd, mechanisms of antibiotic resistance and pathogenesis in *Acinetobacter baumannii* 2012.
42. Unno Y, Sato Y, Nishida S, Nakano A, Nakano R, Ubagai T, et al. *Acinetobacter baumannii* Lipopolysaccharide Influences Adipokine Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:9039302.

43. Richie DL, Takeoka KT, Bojkovic J, Metzger LEIV, Rath CM, Sawyer WS, et al. Toxic Accumulation of LPS Pathway Intermediates Underlies the Requirement of LpxH for Growth of *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606. PLOS ONE. 2016;11(8):e0160918.
44. Green ER, Mecsas J. Bacterial Secretion Systems – An overview. Microbiology spectrum. 2016;4(1):10.1128/microbiolspec.VMBF-0012-2015.
45. Carruthers MD, Nicholson PA, Tracy EN, Munson RS. *Acinetobacter baumannii* Utilizes a Type VI Secretion System for Bacterial Competition. PLoS ONE. 2013;8(3):e59388.
46. Ahmed Al Atrouni, étude de l'épidémiologie moléculaire et de l'écologie d'*Acinetobacter* spp au Liban 2017.
47. Weber BS, Harding CM, Feldman MF. Pathogenic *Acinetobacter*: from the Cell Surface to Infinity and Beyond. Journal of Bacteriology. 2016;198(6):880-7.
48. Weber BS, Kinsella RL, Harding CM, Feldman MF. The Secrets of *Acinetobacter* Secretion. Trends in microbiology. 2017;25(7):532-45.
49. Jha C, Ghosh S, Gautam V, Malhotra P, Ray P. In vitro study of virulence potential of *Acinetobacter baumannii* outer membrane vesicles. Microbial pathogenesis. 2017;111:218-24.
50. Kwon SO, Gho YS, Lee JC, Kim SI. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. FEMS microbiology letters. 2009;297(2):150-6.
51. Aude Aznar, étude du rôle des sidérophores microbiens dans la modulation des défenses de la plante *Arabidopsis thaliana* 2014.
52. Zimmler D, Penwell W, Gaddy J, M Menke S, Tomaras A, Connerly P, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii* 2009. 23-32 p.
53. Shapiro JA, Wencewicz TA. Structure-function studies of acinetobactin analogs. Metallomics. 2017;9(5):463-70.
54. Mortensen BL, Skaar EP. The contribution of nutrient metal acquisition and metabolism to *Acinetobacter baumannii* survival within the host. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2013;3:95.
55. Laurent Delorme, biofilms: Nouvelle approche dans la guérison des plaies 2012.
56. Agnès Roux, Les biofilms bactériens 2006.
57. Qi L, Li H, Zhang C, Liang B, Li J, Wang L, et al. Relationship between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Biofilm-Specific Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Frontiers in Microbiology. 2016;7:483.
58. K. Prashanth\*, T. Vasanth, R. Saranathan, Abhijith R. Makki and Sudhakar Pagal, **Antibiotic** Resistance, Biofilms and Quorum Sensing in *Acinetobacter* Species 2012.

59. Philippe Sansonetti vie bactérienne communautaire (2), l'union fait la force: les biofilms 2012.
60. Francesca Longo<sup>1</sup>, Claudia Vuotto<sup>1</sup>, Gianfranco Donelli<sup>1</sup>, Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* 2014.
61. Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii* 2014. 119-27 p.
62. Chiba Amina, evaluation de la formation de biofilm par *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* isolées de CHU Tlemcen.
63. Anthony Texier, l'antibiogramme: la détermination des sensibilités aux antibiotiques 2003.
64. Stéphane Carvec: physiopathologie du biofilm sur matériel 2002.
65. Jason Tasse,apport de l'antibiofilmogramme et de la mesure de la capacité de formation du biofilm dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires à staphylocoques 2017.
66. Luísa Cavaco Sobreda Antunes, genetic and functional basis of *Acinetobacter* 2012.
67. Allag H. classification et mode d'action des antibiotiques 2018.
68. M. Archambaud, les cibles bactérienne des antibiotiques 2009.
69. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance—Treatment Options. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(1):85-98.
70. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
71. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015;22(1):90-101.
72. Singh H, Thangaraj P, Chakrabarti A. *Acinetobacter baumannii*: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current and Future Therapeutic Management. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2013;7(11):2602-5.
73. Esterly JS, Richardson CL, Eltoukhy NS, Qi C, Scheetz MH. Genetic Mechanisms of Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii*. *The Annals of pharmacotherapy*. 2011;45(2):218-28.
74. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB life*. 2011;63(12):1061-7.
75. Da Silva GJ, Domingues S. Interplay between Colistin Resistance, Virulence and Fitness in *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2017;6(4).

76. Pagano M, Martins AF, Barth AL. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Brazilian journal of microbiology* : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]. 2016;47(4):785-92.
77. Tunger Ö. Risk factors for nosocomial *Acinetobacter* bacteremia: a case-control study of intensive care unit patients. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;03(04):157-62.
78. W. Mansour<sup>1</sup>, O. Bouallegue<sup>1</sup>, S. Jeday<sup>1</sup>, W. Naïja<sup>2</sup>, N. Boujaafar , caractérisation clinico-épidémiologique des infections à *A.baumannii* résistant à l'imipénème au CHU Sahloul Tunisie 2007.
79. Samya Chahmout pneumopathies nosocomiales à *A.baumannii* en réanimation 2011.
80. Daghrar Aicha, étude de la résistance d'*A.baumannii* aux antibiotiques 2016.
81. Delbos V. Manifestations cliniques et traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(441):59-65.
82. García-Garmendia J-L, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez F-J, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, et al. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(7):939-46.
83. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(1):79-84.
84. Ravat F, Jault P, Gabard J. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2015;28(1):13-20.
85. standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale (Médecine humaine et vétérinaire) 7<sup>eme</sup> édition 2014.
86. Fatima Zahra AMHAL, Profil épidémiologique actuel des bactéries multirésistantes Expérience de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech 2017.
87. conseil scientifique de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. Rapport du Conseil Scientifique de l'ONERBA 2013-2014. France; Disponible sur: ([www.onerba.org](http://www.onerba.org)) consulté le 06 mai 2018.
88. Darvishi M. Virulence Factors Profile and Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Various Infections Recovered from Immunosuppressive Patients. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2016;9(3):1057-62.
89. 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*. 2014;93(5):202-10.

90. H Khaldi Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER baumannii au CHU de Marrakech.2016.pdf>.
91. *Rasha H. ElSherif, 2Reham A. Dwedar,\* and 2Lamiaa A. Madkour*, Polymyxins: Re-considering the Disk Diffusion Susceptibility Testing Method in MALDI–TOF-identified Gram Negative Bacilli
92. Lowings M, Ehlers MM, Dreyer AW, Kock MM. High prevalence of oxacillinases in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from the Tshwane region, South Africa - an update. *BMC infectious diseases*. 2015;15:521.
93. Francisco Munoz Perez, Alfred Nizard, Alcool, tabac et mortalité en France depuis 1950. Incidence de la consommation d'alcool et de tabac sur la mortalité 2018.
94. Azzeddine Bendadi, Profil épidémiologique de l'*Acinetobacter baumannii* au niveau des services de réanimation du CHU Hassan II de Fés
95. Zowawi HM. Antimicrobial resistance in Saudi Arabia: An urgent call for an immediate action. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(9):935-40.
96. *Ayoub Azzouzi*, *Acinetobacter baumannii* problèmes cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques.2012
97. Bakour S, Touati A, Sahli F, Ameer AA, Haouchine D, Rolain JM. Antibiotic resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Algeria. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;76(4):529-31.
98. Uwingabiye J, Frikh M, Lemnouer A, Bssaibis F, Belefquih B, Maleb A, et al. *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units. *The Pan African Medical Journal*. 2016;23:191.

Résumé :

Introduction :

*A. baumannii* est un germe opportuniste responsable d'infections nosocomiales sévères chez les patients présentant des facteurs de risque prédisposant en particulier l'immunodépression.

Matériel et méthodes : onze souches ont été collecté durant la période d'étude en cours. C'est une étude rétrospective prospective s'étalant respectivement de l'an 2014 jusqu'au 2017 et du mois de décembre 2017 jusqu'au mai 2018.

Résultats : les résultats de cette étude révèlent une prédominance masculine avec une fréquence élevée dans la tranche d'âge des personnes âgées plus de soixante ans présentant des terrains débilissants d'immunodépression ou porteur de matériels invasifs. La survenue de cette infection est plus élevée dans le service de rééducation que dans les autres services vu l'ampleur des gestes invasifs subis tels que le sondage urinaire.

Conclusion : de nos jours *A. baumannii* est devenu un germe opportuniste de plus en plus émergent posant ainsi un sérieux problème de santé tant pour le clinicien que pour le microbiologiste, ce qui nous interpelle à redoubler de vigilance et tirer la sonnette d'alarme concernant l'application de bonnes pratiques d'hygiène hospitalière et l'usage rationnelle des antibiotiques.

Mots clés : *A. baumannii*, immunodépression, opportuniste, résistance, antibiotique, hygiène.

Summary:

Introduction:

*A. baumannii* is an opportunistic germ responsible for severe nosocomial infections in patients with predisposing risk factors, particularly immunosuppression.

Material and methods: Eleven strains were collected during the current study period. It is a prospective retrospective study ranging from 2014 to 2017 and from December 2017 to May 2018 respectively.

Results: The results of this study reveal a male predominance with a high frequency in the age group of people over sixty years old with debilitating immunosuppressive sites or carriers of invasive materials. The occurrence of this infection is higher in the rehabilitation department than in other services given the extent of invasive procedures such as urinary catheterization.

Conclusion: nowadays *A. baumannii* has become an opportunistic germ that is increasingly emerging, thus posing a serious health problem for both the clinician and the microbiologist, which calls on us to be doubly vigilant and sound the alarm concerning the application of good hospital hygiene practices and the rational use of antibiotics.

Key words: *A. baumannii*, immunosuppression, opportunistic, resistance, antibiotic, hygiene.