



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم: الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : biologie moléculaire des microorganismes (B.M.M)

Intitulé :

**Étude phénotypique de la résistance aux antibiotiques chez
*Acinetobacter baumannii***

Préparé par : BADACHE Mohamed Redha

Le : 20/ 09/ 2021

BOUARIOUA Rihab Rahma

CHARI Sara Norhene

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Abdelaziz Ouided (Maitre de conférences B – UFM 1 Constantine).

Rapporteur : Meziani Meriem (Maitre de conférences B – UFM 1 Constantine).

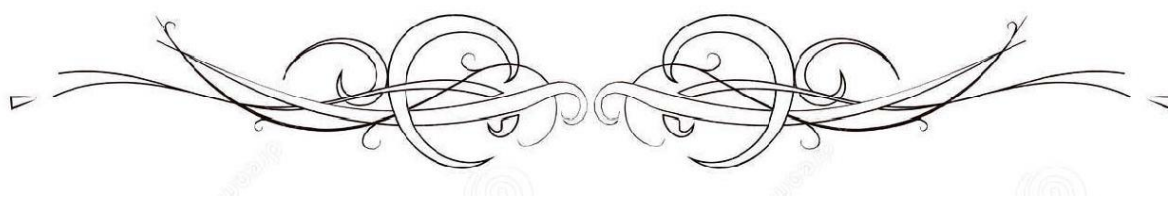
Examinatrice : Benkahoul Malika (Maitre de conférences A - UFM 1 Constantine).

Année universitaire

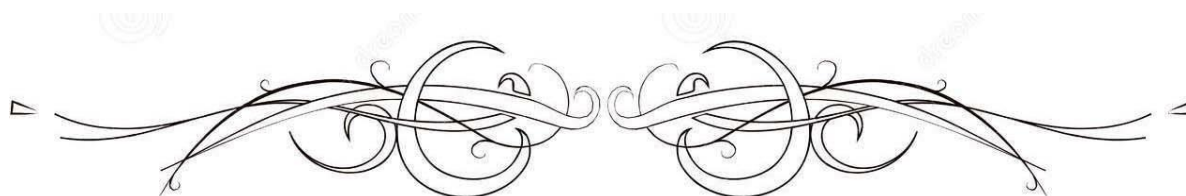
2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



Remerciements



Louanges à

Allah...

Allah le miséricordieux, qui nous a doté de volonté, du courage, de force et de patience pour pouvoir continuer dans les moments les plus difficiles ... de m'avoir aidé à franchir tous les obstacles, me permettant de mener à terme ce modeste travail.

“Chaque bonne réalisation, grande ou petite, connaît ses périodes de corvée et de triomphe ; un début, un combat et une victoire.”

--Gandhi--



A notre présidente du jury Dr. ABDELAZIZ OUIDED

Maitre de conférence

Qui nous a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous avons eu le privilège de profiter de votre enseignement en espérant être digne de votre confiance. Que ces lignes puissent témoigner de notre grand respect et profonde reconnaissance.

Merci

A notre Encadreur de thèse Dr. MEZIANI MERIEM

Maitre de conférence

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous aviez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu un grand plaisir de travailler sous votre direction. Nous vous exprimons nos remerciements les plus sincères pour vos conseils précieux en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre amabilité, votre compétence et vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous aviez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

Merci

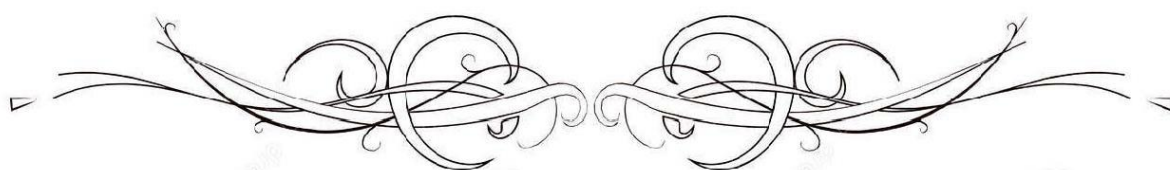
A notre Examinatrice de thèse Dr. BENKAHOUL MALIKA

Maitre de conférence

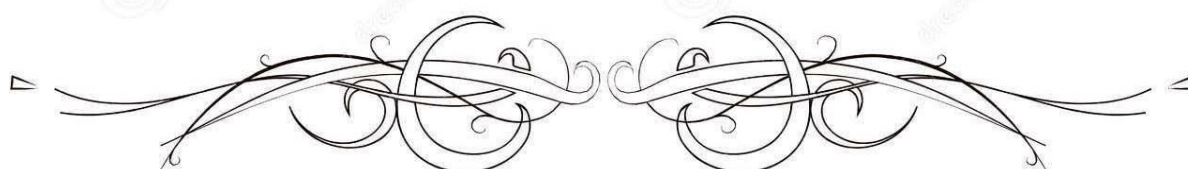
Votre présence dans le jury de cette thèse nous a vraiment honoré nous vous remercions pour votre disponibilité et gentillesse et rigueur scientifique. Nous vous dédions ce travail en témoignage de notre profonde reconnaissance ainsi que nos respectueux sentiments.

Merci





Dédicaces



Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers:

A ma très chère mère

Je n'arrive pas à trouver les mots adéquats qui décrivent tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être le fils.

Tu t'es toujours donné beaucoup de mal pour me donner le meilleur de toi-même. Ta dignité et ta bonté sont sans limites. Je n'ai jamais manqué de rien auprès de toi.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposé afin d'assurer mon bien être. Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées. Que Dieu te préserve toi et papa en bonne santé. Je t'aime maman.

A mon très cher père

Aucune dédicace ne saurait décrire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher. J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personne. Pour moi, tu es le symbole de l'honnêteté, de la justice et de la bonté, car ton existence pleine de loyauté et de sagesse m'a appris beaucoup de leçons tout au long de ma vie. Je t'aime papa.

A mon très chère frère et sa femme

Que cette dédicace soit l'expression de mon affection et ma reconnaissance du coup de main que vous m'avez apporté. Que Dieu vous protège et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A ma très chère sœur et son mari

Vos encouragements, votre présence et votre amour m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi, c'est un réconfort de vous avoir à mes côtés. Que Dieu vous préserve en bonne santé et vous offre une longue vie pleine de joie et de bonheur.

A mes amis

KAGHOUCHE IYAD NAZIM, ABDOU ANOUAR IBRAHIM KHALIL,

BOUMALI ADLENE

Avec qui j'ai partagé de moments inoubliables durant ces dernières années. Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher au monde : l'amitié. Je vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur. Vous serez toujours dans mon cœur.

BADACHE MOHAME REDHA



Aujourd'hui j'ai l'honneur d'offrir cette dédicace et mon humble travail, le beurre de mes études :

A plus que ma mère "ma grande mère DAYA " « Puisse-t-elle reposer en paix »

A la lumière de mes jours, la source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Aucun hommage ne pourra traduire l'amour, le respect et la reconnaissance. Vous avez consacré votre vie à m'enseigner les bonnes valeurs et les fondements de la foi islamique. Vos prières continues pour moi ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère que cet humble travail sera un cadeau pour votre âme bienveillante

*A l'éducateur des générations montantes mes parents
BOUARIOUA MOHAMED & AGABI SIHAM*

A celui qui m'a fait découvrir le savoir, le trésor inépuisable. Je suis honoré que vous ayez inculqué les nobles valeurs de la vie, du travail acharné et de la responsabilité. Merci pour votre amour et votre soutien, qui sont la source de mon succès. Que Dieu vous protège des calamités du monde afin que vous restiez une torche qui éclaire mon chemin et que je reste une source de fierté pour vous deux

*Aux compagnes du chemine, mes sœurs
GHADIR. HADIL. RAGHAD. SOUJOURD. SOROUH*

Je ne peux pas exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour envers vous. Je vous Souhaite le succès et le bonheur dans votre vie... Bref, Merci !

*A ma grande famille respecté AGABI & BOUARIOUA
& l'amie de mon père BOUKHALIA KAMEL*

En témoignage de ma grande affection merci pour votre soutien et votre confiance

*Aux compagnes de la vie, amis des attitudes
**MEKIOU MERIEM. LACHTER FAIROUZ. BOUKHENFOUF NADA
ZEGHAD MOHAMED REDHA. JOUL***

Vous êtes plus que des amies, vous n'avez jamais cessé de me soutenir m'écouter et me gâter pas durant toute notre amitié. Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour sincère. Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

BOUARIOUA RIHAB RAHMA



Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

A mes très chers parents

Votre amour inconditionnel, vos encouragements est ma force et ma source d'énergie, Merci de m'avoir toujours soutenu et être à mes côtés, merci pour votre bonté, votre tendresse, vos prières et votre bénédiction, merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir fourni toutes les conditions et les efforts nécessaire pour compléter ce travail.

A mon petit frère

Que j'adore énormément, tu es mon meilleur ami et mon protecteur, merci pour tous les fous rires, pour toutes les folies et les disputes qu'on a partagées.

A ma très chère tante CHARI ZAHIA

A qui j'exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour sa patience, ses encouragements et ses conseils, qui a su partager chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse.

A toute ma famille

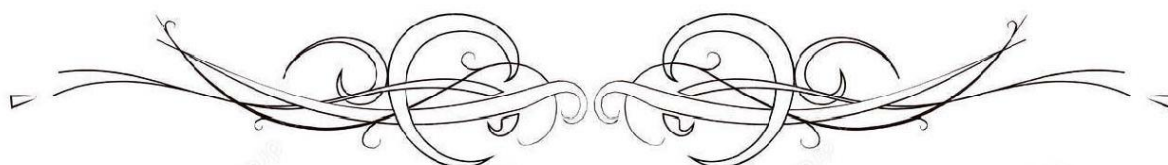
Ma chère grand-mère et grand père, oncles, tantes, cousines, cousins et à tous ce qui ont rendu ma vie agréable.

A toutes mes amies

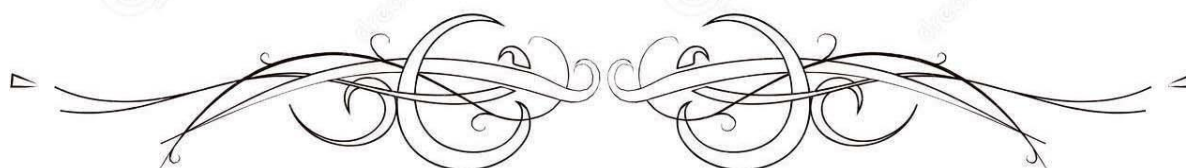
RAYEN. CHOUROUK. NOUHA pour tous les bons moments ainsi que les moments de désespoir que nous avons partagé.

CHARI SARA NORHENE





Sommaire



Sommaire

Liste des abréviations

Liste des illustrations

Introduction	1
Chapitre I. Biologie de l'espèce <i>Acinetobacter baumannii</i>	1
1. Taxonomie et classification de l'espèce <i>Acinetobacter baumannii</i>	2
2. Habitat	3
3. Les caractéristiques phénotypiques	5
3.1. Caractères morphologiques	5
3.2. Caractères culturels	6
3.3. Caractères biochimiques	8
4. Caractères génotypiques	9
5. Mode de transmission	10
5.1. Transmission manuportée	10
5.2. Transmission matérioportée.....	10
5.3. Transmission aérienne.....	11
6. La Pathogénecité de l'espèce	11
6.1. Définition de la virulence	12
6.2. Les facteurs de virulence	12
6.2.1. Les facteurs impliqués dans la multiplication et la persistance de la bactérie.....	12
6.2.1.1 . Les lipopolysaccharides (LPS)	12
6.2.1.2. La capsule	13
6.2.1.3. La protéine de membrane externe A (OmpA).....	13
6.2.1.4. Les systèmes de capture de fer	14

6.2.1.5. Le biofilm	15
6.2.2. Les facteurs impliqués dans l'adhérence	17
6.2.2. 1. Le pili	17
6.2.2.2. Les protéines de la membrane externe	18
6.2.3. Autres facteurs de virulence chez <i>A. baumannii</i>	18
6.2.3.1. Ilots de pathogénicité	18
6.2.3.2. Les vésicules de la membrane externe	18
6.3. Les mécanismes de pathogénécité	19
6.3.1. L'activité enzymatique	19
6.3.2. Le quorum-sensing	19
6.3.3. Les systèmes de sécrétion des protéines	20
7. épidémiologie hospitalière d' <i>A. baumannii</i>	21
7.1. Les infections nosocomiales	21
7.1.1. Définition	21
7.1.2. Les différents types des infections nosocomiales	22
7.1.2.1. Les infections respiratoires	22
7.1.2.2. Les infections urinaires	23
7.1.2.3. Les septicémies et bactériémies	23
7.1.2. 4. Les méningites	24
7.1.2.5. Autres infections rares	24
7.2. Les infections communautaires (extrahospitalières)	24
Chapitre II. Les antibiotiques	25
1. Histoire des antibiotiques	25
2. Définition des antibiotiques	26

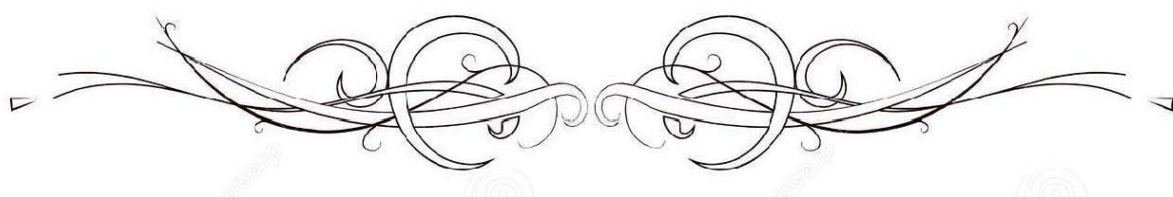
2.1. Notion du spectre d'activité d'un antibiotique	27
2.1.1. Les principaux types d'antibiotiques	27
2.1.1.1. Les antibiotiques à spectre large	27
2.1.1.2. Les antibiotiques à spectre étroit	27
2.1.1.3. Les Antibiotiques à spectre très étroit	27
2.2. Critères de choix d'un antibiotique	27
2.2.1. Critères bactériologiques	28
2.2.2. Critères pharmacocinétiques	28
2.2.3. Critères individuels.....	28
2.3. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et Concentration minimale bactéricide (CMB) d'un antibiotique	29
2.3.1. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	29
2.3.2. Concentration minimale bactéricide (CMB)	30
3. Classification et mode d'action des antibiotiques actifs sur <i>Acinetobacter baumannii</i> ...	31
3.1. Les Béta- lactamines	32
3.1.1. Les pénicillines (ou pénames)	33
3.1.2. Les céphalosporines (ou céphèmes)	34
3.2. Les Carbapénèmes	36
3.3. Les aminosides ou aminoglycosides	37
3.4. Les Quinolones et les Fluoroquinolones	39
3.5. Les Rifamycines	40
3.6. Les Polymyxines	42
3.6.1. Une lyse des membranes bactérienne	43
3.6.2. Contact vésicule-vésicule	44
3.6.3. Formation de radicaux libres	44

3.7. Les cyclines	44
4. Notion de l'antibiogramme	47
5. La sensibilité d' <i>A.baumannii</i> aux antibiotiques	48
CHAPITRE III. L'antibiorésistance chez l'espèce <i>Acinetobacter baumannii</i>	53
1. Définition de l'antibiorésistance	53
1.1. La résistance naturelle	53
1.2. La résistance acquise.....	54
2. Les mécanismes de résistance	54
2.1. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques déterminés chez <i>A.baumannii</i>	55
2.1.1. Résistance aux Bêtalactamines.....	55
2.1.2. Résistance aux aminosides.....	56
2.1.3. Résistance aux quinolones.....	58
2.1.4. Résistance à la colistine.....	58
2.1.5. Résistance à la rifamycine.....	58
2.1.6. Résistance aux tétracyclines.....	59
3. Le Traitement.....	59
4. Les méthodes d'identification	61
4.1. Identification phénotypiques	61
4.2. Identification moléculaire.....	64
4.2.1. Méthodes d'identification basées sur l'analyse de fragments d'ADN après électrophorèse.....	64
4.2.1.1. L'analyse des fragments de restriction de l'ADN ribosomique amplifié (ARDRA). 64	
4.2.1.2. Le polymorphisme de longueur des fragments amplifiés (AFLP).....	64
4.2.1.3. Le Ribotypage	65

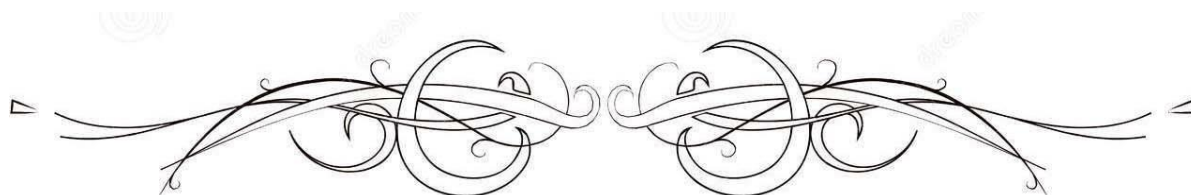
4.2.2. Méthodes ciblant un gène spécifique.....	65
4.2.2.1. PCR ciblant le gène bla _{oxa} -51-like	65
4.2.2.2. PCR ciblant le gène gyrB.....	65
4.2.2.3. PCR ciblant les gènes recA et l'espaceur intergénique ADN _r 16S-23S.....	66
4.2.3. Méthodes basées sur l'analyse d'une séquence d'ADN.....	66
4.2.3.1. Séquençage du gène de l'ADN ribosomal 16S	66
4.2.3.2. Séquençage du gène rpoB.....	66
4.2.3.3. Séquençage de l'espaceur intergénique 16S-23S de l'ADN ribosomal.....	67
5. Résultats et discussion.....	69
5.1. Présentation des résultats.....	69
5.1.1. Expérience réalisée au niveau de l'hôpital militaire de MOHAMMED V au Maroc (2006-2011).....	69
5.1.2. Expérience réalisée au niveau du CHU de Tlemcen en Algérie (2012-2013).....	72
5.1.3. Expérience réalisée au niveau du CHU de Ben-badis de Constantine au service de bactériologie en 2015.....	74
5.1.4. Expérience réalisée au niveau du CHU de Téhéran, Iran en 2019.....	76
5.1.5. Expérience réalisée au niveau du CHU de Téhéran,Iran (2019-2020).....	76
5.2. Discussion des résultats.....	78
Conclusion	80

Références bibliographiques

Résumé(s)



Abréviations



Liste des abréviations

A.baumannii : *Acinetobacter baumannii*

ABRC : *Acinetobacter baumannii* résistante aux carbapénèmes

ACT : Artemis Comparison Tool

ADH : L'arginine déshydrogénase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFLP : Polymorphisme de longueurs des fragments amplifiés

AK : Amikacine

AmpC : Gène de la Céphalosporinase

Api 20E : Système standardisé pour l'identification des bacilles à Gram négatif appartenant aux entérobactéries

API20NE : Système standardisé pour l'identification des bacilles à Gram négatif non enterobactéries

ARA : L'arabinose

ARDRA : Analyse des fragments de restriction de l'ADN ribosomique amplifié

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNp : Acide ribonucléique polymérase procaryotique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

Bap : Biofilm –Associated –Protein

BGN : Bacilles à Gram Négatif

BLAST : The Basic Local Alignment Search Tool

BLSE : Béta-lactamase à spectre élargi

Ca²⁺ : Les ions de calcium

CAT : La catalase

CAZ : Céfotazidime

CDC : Centre de contrôle et de prévention des maladies

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CIP : Ciprofloxacine

CHINET : The china antimicrobial surveillance network

CRAB : *A.baumannii* résistante aux carbapénèmes

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COOH : Groupe carboxyle

CTX-M : Céfotaximase-Munich

CVC : Les cathéters veineux centraux

DDJ : Dose définie journalière

DHBA : L'acide 2,3-dihydroxybenzoïque

EMB : Gélose éosine -bleu de méthylène

Fe²⁺ : Les ions ferreux

Fe³⁺ : Les ions ferriques

G-C% : Le pourcentage en bases Guanine-Cytosine

GEL : La gélatinase

GLU : Le glucose

GN : Gentamicine

H₂S : Le sulfure d'hydrogène

I : Intermédiaire

IND : La Tryptophanase

IPM : Imipénème

ITS : Internal Transcribed Spacer

JH : jours d'hospitalisation

L'Ab OmpA : Protéine de la membrane externe chez l'espèce *Acinetobacter baumannii*

Lac : Le lactose

LAM : Leeds Acinetobacter Medium

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDC : La lysine décarboxylase

LPS : Lipopolysaccharide

MALDI-TOF MS : Matrix assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry

MATE : Multidrug and toxic compound extrusion

MDR : Souche multi résistante

Mg²⁺ : Les ions de magnésium

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

NH₂ : Groupe amine

NIT : Le nitrate réductase

ODC : L'ornithine décarboxylase

OH : Radicaux hydroxyles

OMP : Les Protéines de la membrane externe

OMS : Organisation mondiale de la santé

OMV : Vésicules de membrane la externe

ONPG : L'orthonitrophényl-β-galactoside

OX : L'Oxydase

OXA : Oxacillinase

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PAV : Pneumonie associée à la ventilation

PAVM : Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PBP : Penicillin binding proteins

PC : Pneumonie communautaire

PCR : Polymerase chain reaction

PH : Potentiel d'hydrogène

PIP : Pipéracilline

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines

PNAG : Le poly- β -1,6-N-acétylglucosamine

R : Résistante

RND : La pompe putative d'efflux de type résistance- nodulation – division

S : Sensible

S.aureus : *Staphylococcus aureus*

SHV : Sulf hydryl Variable

SOD : Superoxyde dismutase

SOR : Le sorbiose

SXT : Sulfaméthoxazole-triméthoprim

TEM : TEMoneira-nom du patient

T2SS : Système de sécrétion de type 2

T4SS : Système de sécrétion de type 4

T6SS : Système de sécrétion de type 6

TCC : Ticarcilline+Acide clavulanique

TE : Tétracycline

TIC : Ticarcilline

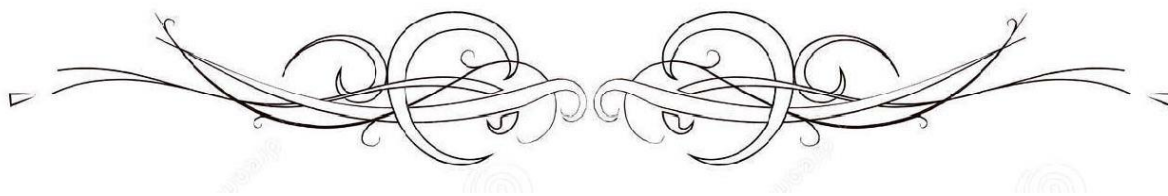
TM : Tobramycine

URE : L'uréase

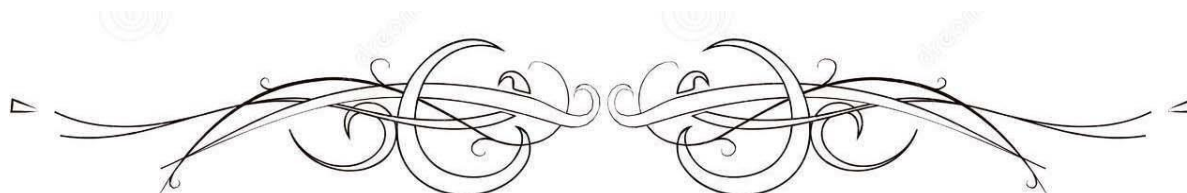
USI : Les unités de soins intensifs

VEB : Vietnam Extended-Spectrum 13-lactamase

XDR : Souche ultra résistante



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure N°	Titre	Page N°
Chapitre I		
1	Observation microscopique d' <i>A.baumannii</i> après coloration de Gram (Grossissement X 100)	5
2	Mode de regroupement d' <i>A.baumannii</i>	6
3	Cultures des souches d' <i>A.baumannii</i> sur gélose Trypticase-soja. A gauche. des colonies lisses ou « Smooth », à droite. colonies rugueuses ou « Rough »	7
4	Aspect de colonies d' <i>A.baumannii</i> sur gélose Chocolat	7
5	Structure d'acinetobactine	14
6	La formation d'un biofilm par l'espèce <i>Acinetobacter baumannii</i>	16
7	Représentation schématique des différentes étapes du développement d'un Biofilm bactérien	16
8	Microscopie électronique à balayage du biofilm d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	17
9	Micrographies électroniques à transmission de l'OMV dérivé d' <i>A.baumannii</i>	19
10	Composants de la surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	20
Chapitre II		

11	La chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotique	26
12	Schéma descriptif de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) in vitro	30
13	Les mécanismes d'actions des différents antibiotiques actifs sur <i>A.baumannii</i>	32
14	La structure chimique des Béta-lactamines	33
15	La structure chimique de la pénicilline	34
16	La structure chimique de la céphalosporine	35
17	La structure chimique des Carbapénèmes	36
18	La structure chimique de l'aminoside	38
19	La structure chimique de quinolone	40
20	La structure chimique de la rifamycine	41
21	La structure chimique de la polymyxine B et de la colistine	43
22	La structure chimique de la cycline	45
23	Le taux de résistance aux antibiotiques des isolats d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	48
24	La lecture d'un antibiogramme	50
25	Nombre de publications trouvées dans Pubmed entre 1990 et 2016 en utilisant <i>Acinetobacter baumannii</i> (la courbe bleu) et la résistance de <i>A.baumannii</i> aux antibiotiques (la courbe verte)	51
26	Proportion des isolats invasifs de <i>Acinetobacter spp</i> résistants aux fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes en Europe en 2012 à gauche et 2015 à droite.	52
Chapitre III		

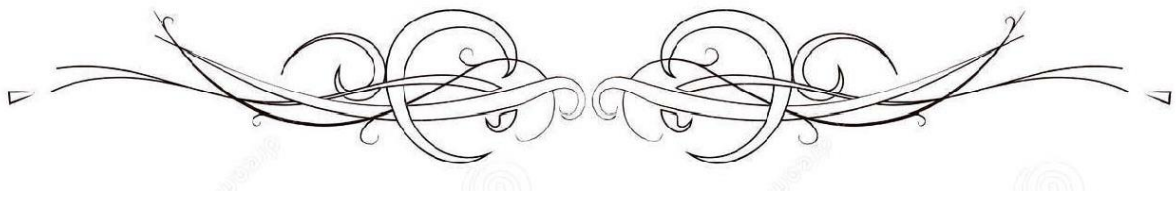
27	Mécanismes de résistance aux antibiotiques	55
28	Schéma représentatif de la galerie API 20NE	62
29	Schéma représentatif de l'automate Vitek 2	62
30	La galerie Api 20 E d'une souche d' <i>A.baumannii</i> au niveau du CHU de tizi - ouzou (laboratoire de microbiologie)	62
31	Schéma représentatif de la spectrométrie de masse (MALDI -TOF MS)	63
32	Schéma représentatif du Maldi Biotyper	63
33	Représentation graphique des zones conservées et hypervariables du gène rboB	67
34	Schéma récapitulatif de la stratégie d'identification d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	69
35	Fréquence de résistance d' <i>A. baumannii</i> aux antibiotiques, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011	70
36	Profil de sensibilité d' <i>A. baumannii</i> à la colistine selon la nature des prélèvements, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011	72
37	Pourcentage de résistance d' <i>A.baumannii</i> aux Béta-lactamines au niveau de deux services	72
38	Répartition des phénotypes de résistance des souches d' <i>A.baumannii</i>	73

39	Pourcentage de résistance d' <i>A.baumannii</i> aux autres classes d'antibiotiques	73
40	Profil de sensibilité dans 84 isolats d' <i>A.baumannii</i> chez les malades souffrants de brûlures	76
41	Evolution du taux de résistance aux différents antibiotiques chez <i>A.baumannii</i> entre 2016-2019 en Chine	77

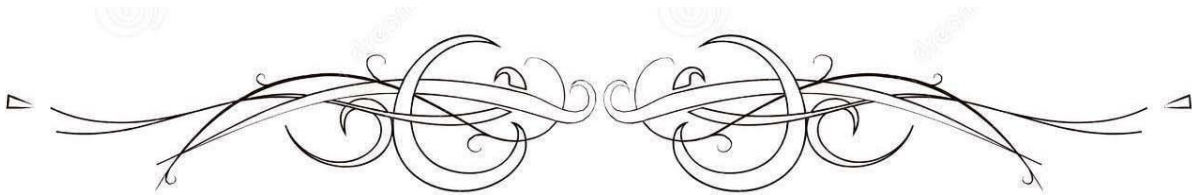
Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page N°
Chapitre I		
1	Classification de l'espèce <i>Acinetobacter baumannii</i>	3
2	Habitat et écologie des principales espèces d' <i>Acinetobacter</i>	4
3	Caractères enzymatiques et biochimiques d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	9
Chapitre II		
4	Classification des antibiotiques actifs sur <i>Acinetobacter baumannii</i>	46
Chapitre III		
5	Enzyme d'inactivation des aminosides présents les plus communes chez <i>A.baumannii</i> et substrats préférentiels	57

6	Antibiotiques efficaces contre <i>A.baumannii</i> selon les groupes thérapeutiques et les souches isolées dans des scénarios cliniques spécifiques	60
7	Les principales techniques utilisées pour le typage d' <i>A.baumannii</i>	68
8	Fréquence de la résistance d' <i>A. baumannii</i> aux antibiotiques, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011	70
9	Profil de sensibilité d' <i>A. baumannii</i> à la colistine selon la nature des prélèvements, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011	71
10	Antibiotiques testés pour la souche d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	74
11	La résistance de la souche d' <i>A.baumannii</i> aux antibiotiques testés	75
12	Profil de résistance aux antibiotiques des isolats d' <i>A.baumannii</i>	77



Introduction

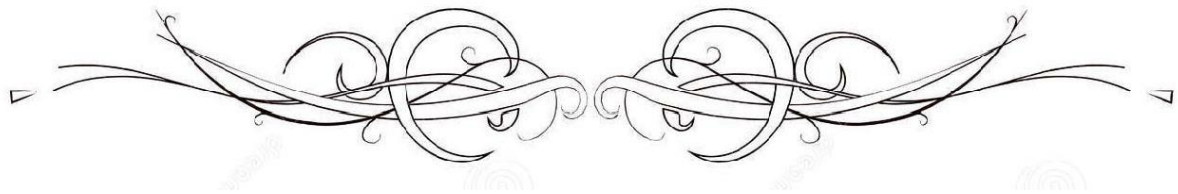


Acinetobacter baumannii (*A.baumannii*) est un coccobacille à Gram négatif non fermentant, ubiquitaire et pouvant être responsable d'infections cliniques sur des terrains débilisés. Ce germe a captivé énormément d'attention depuis 40 ans comme étant le plus important pathogène bactérien émergent. Décidément, il est passé d'une bactérie considérée comme peu pathogène et multi sensible à la bactérie pionnière dans la multi résistance aux antibiotiques.[1]

Aujourd'hui, cette bactérie occupe une place importante en pathologie hospitalière à l'échelle mondiale, cela revient à sa capacité à envahir les surfaces biotiques comme abiotiques avec une grande résistance aux désinfectants ainsi qu'à la dessiccation grâce à sa grande aptitude à former des biofilms. La fréquence ainsi que la gravité des infections dues à *A.baumannii* (pneumopathies acquises sous ventilation, infections urinaires, méningites...) sont souvent liées à des facteurs de risque comme les antécédents de chirurgie, les séjours en unité de soins intensifs, les antécédents d'antibiothérapie et la présence de matériel invasif (ventilation mécanique, sonde urinaire, cathéters intra vasculaires). La résistance de ce germe à la majorité des antibiotiques utilisés lors d'une thérapie est actuellement un problème difficile et souvent place le clinicien face à des situations d'impasse thérapeutique.

Au fur et à mesure de la commercialisation de nouvelles molécules d'antibiotiques, la résistance à ces derniers s'est rapidement intensifiée montrant le fort pouvoir d'adaptation de cette bactérie, il s'agit d'une résistance essentiellement enzymatique. Plusieurs mécanismes sont décrits: hyperproduction de la céphalosporinase naturelle, acquisition de bêtalactamase plasmidique, modification des PLP, imperméabilité à la paroi, acquisition d'enzymes hydrolysantes et modification de l'ADN gyrase [2], l'ensemble de ces mécanismes entraînent une résistance à des degrés divers aux bêtalactamines, aminoglycosides, fluoroquinolones et à moindre degré à l'imipénème et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération.

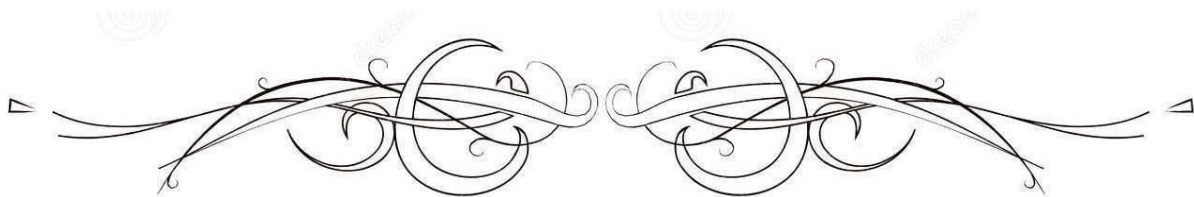
Notre étude a pour objectif le suivi phénotypique de l'évolution des niveaux de résistance d'*A.baumannii* aux différentes familles d'antibiotiques employées en thérapie, cela en élaborant une analyse comparative des travaux scientifiques qui s'étendent de l'année 2006 jusqu'à 2020 afin de déterminer les molécules adéquates aux quelles *A.baumannii* n'a pas encore pu développer un ou plusieurs mécanismes de résistance totale ou partielle, sinon essayer de prévoir d'autres stratégies pour lutter contre les infections causées par ce pathogène.



CHAPITRE I

Biologie de l'espèce

Acinetobacter baumannii



Chapitre I. Biologie de l'espèce *Acinetobacter baumannii*

1. Taxonomie et classification de l'espèce *Acinetobacter baumannii*

Actuellement , la taxonomie des espèces appartenant au genre *Acinetobacter* est délicate, cela est dû au caractère ubiquiste de ces bactéries . La mise en évidence de ces dernières a été confirmée par les expériences de plusieurs auteurs qui les ont isolés individuellement afin de les incorporer dans divers genres [156].

En 1986, les deux chercheurs Bouvet et Grimont ont pu accomplir la première étude taxonomique moderne du genre *Acinetobacter* et arrivent à distinguer 12 espèces en se focalisant sur quelques critères phénotypique et génotypique au sein de ce genre (les tests biochimiques, des besoins nutritifs des souches et même des preuves d'hybridation ADN-ADN [157]). Aujourd'hui, ce genre regroupe 57 espèces dont 25 auquel un nom officiel a été donné tel que *A.calcoaceticus* , *A.nosocomialis* ainsi *Acinetobacter baumannii* qui est l'espèce la plus représentative des *Acinetobacter* (**Tableau 1**) , les autres sont reconnues sans attribution d'un nom officiellement [4, 5, 6, 7, 8, 9] .

L'espèce *Acinetobacter baumannii* a reçu une attention significative de la part des scientifiques, des communautés médicales et même celle du public. En effet, elle occupe plus de 90% des isolats cliniques dans le monde entier. En termes de pathogénicité, d'épidémiologie et de résistance aux antibiotiques, elle possède des caractéristiques propres à elle qui la différencie des autres espèces d'*Acinetobacter*.

Tableau 1. Classification de l'espèce *Acinetobacter baumannii*

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

2. Habitat

A.baumannii a un habitat très vaste, elle est même capable à persister dans un environnement extrême grâce à ça grande adaptabilité nutritionnelle et métabolique, cela en utilisant une large variété de substrat comme source d'énergie [11]. Cette bactérie généralement ubiquitaire dans la nature (eaux, sols, animaux) et commensal chez l'homme en bonne santé temporairement et en faible densité sur la peau chaude et humide de l'aisselle, l'aine, la gorge entre les orteils, des narines et du tractus intestinal, mais habituellement sans causer d'infection. Selon une étude, seulement 3% (ou plus) de la population sont colonisés par ce pathogène [12,13]. (Tableau 2)

Il existe peu de données sur la présence d'*A. baumannii* dans les aliments. Berlau et ses collègues ont cherché à évaluer la distribution et la fréquence de cette espèce dans une variété de fruits et légumes frais achetés ou récoltés, les résultats ont montré que 17% des légumes cultivaient des *Acinetobacter* en petit nombre et que *A. baumannii* faisait partie des espèces les plus

fréquemment isolées. Le complexe *A. baumannii* - *A. calcoaceticus* représentait 56% de toutes les souches isolées de plusieurs fruits et légumes comme : la pomme, l'haricot, le chou, le chou-fleur, la carotte, le concombre, le poivron, le champignon ...etc.

Selon Berlau et al, la nourriture hospitalière pourrait être un bon vecteur d'acquisition d'*A. baumannii* [14, 15], cette dernière été également responsable d'infections chez l'animal été isolé des végétaux. En environnement hospitalier, *A.baumannii* a été isolée de plusieurs milieux : 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 [16].

Tableau 2. Habitat et écologie des principales espèces d'*Acinetobacter* [20, 21]

Nom de l'espèce	Habitat principal et réservoir
<i>A.calcoaceticus</i>	Sol, homme
<i>A.baumannii</i>	Homme : 80 % des isolats cliniques ; secondairement environnement
<i>A.pittii</i>	Sol, homme (< 1 % en France) ; 1 épidémie décrite
<i>A.nosocomialis</i>	Homme ; secondairement environnement
<i>A.haemolyticus</i>	Boues actives ; homme occasionnel
<i>A.junii</i>	Environnement ; isolats cliniques (4 à 11 %)
<i>A.johnsonii</i>	Habitat : peau humaine - isolats cliniques (3 %) ; carcasses volailles ; boues actives ; élimination des phosphates
<i>A.lwoffii</i>	Animaux et produits dérivés ; sol ; boues actives

3. les caractéristiques phénotypiques

3.1. Caractères morphologiques

A.baumannii est un bacille ou un coccobacille à Gram négatif (**Figure 1**) non sporulé et très polymorphe , souvent regroupé en paires ou en chaînes de longueurs variable (**Figure2**), cette dernière varie de 1,5 à 2,5 μm et avec un diamètre compris entre 0,9 à 1,6 nm, la forme de cette espèce varie selon la phase d'évolution , en phase stationnaire elle prend la forme coccoïde et devient bacille en phase exponentielle [22 , 24] . Immobiles et sans flagelle, ils peuvent cependant se déplacer grâce à des structures polaires ressemblant à des fimbriaes de 5 nm de diamètre et de 10 à 15 nm de long [23].

Environ 30% des souches d'*A. baumannii* possèdent une capsule que l'on peut identifier par coloration de Gram et cela par la formation d'un halo clair entourant la bactérie, parfois cette dernière peut se présenter sous forme capsulé mais non pigmenté [25].

La paroi cellulaire d'*A. baumannii* ressemble à celle des bactéries à Gram positif, comme la décoloration est parfois difficile à cause de la tendance à retenir le cristal violet. Cela peut nous conduire vers un faux résultat et nous emmène à des *Staphylococcus aureus* à Gram négatif.

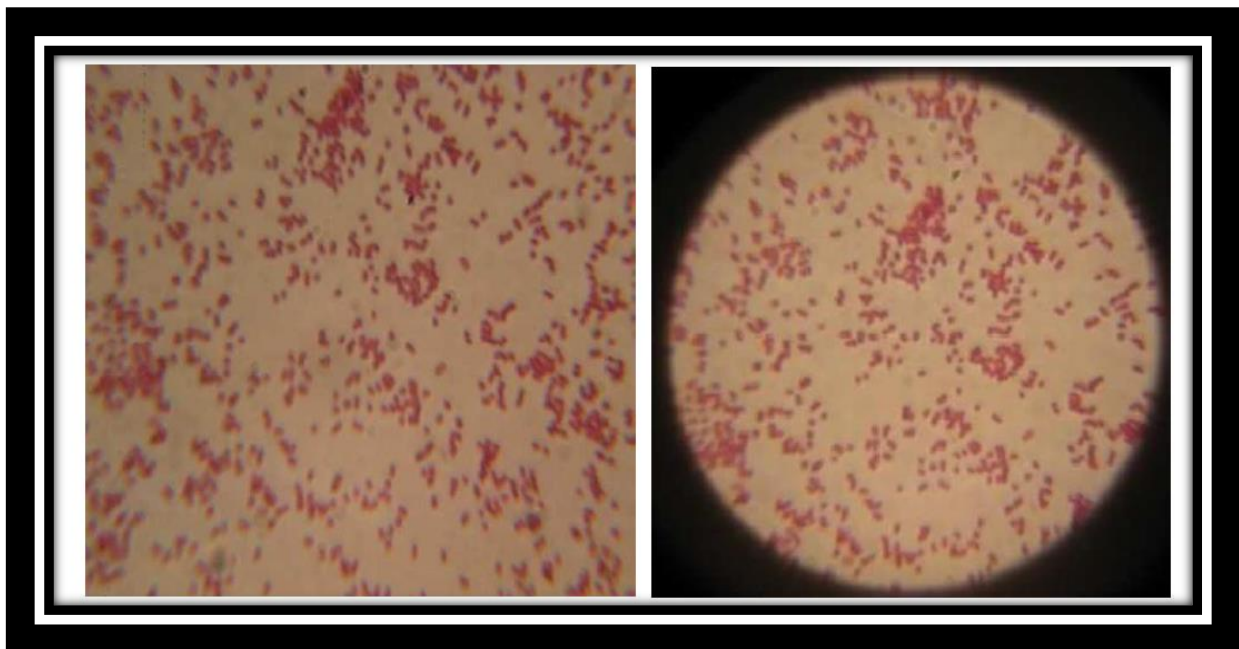


Figure 1. Observation microscopique d'*A.baumannii* après coloration de Gram (Grossissement X 100)

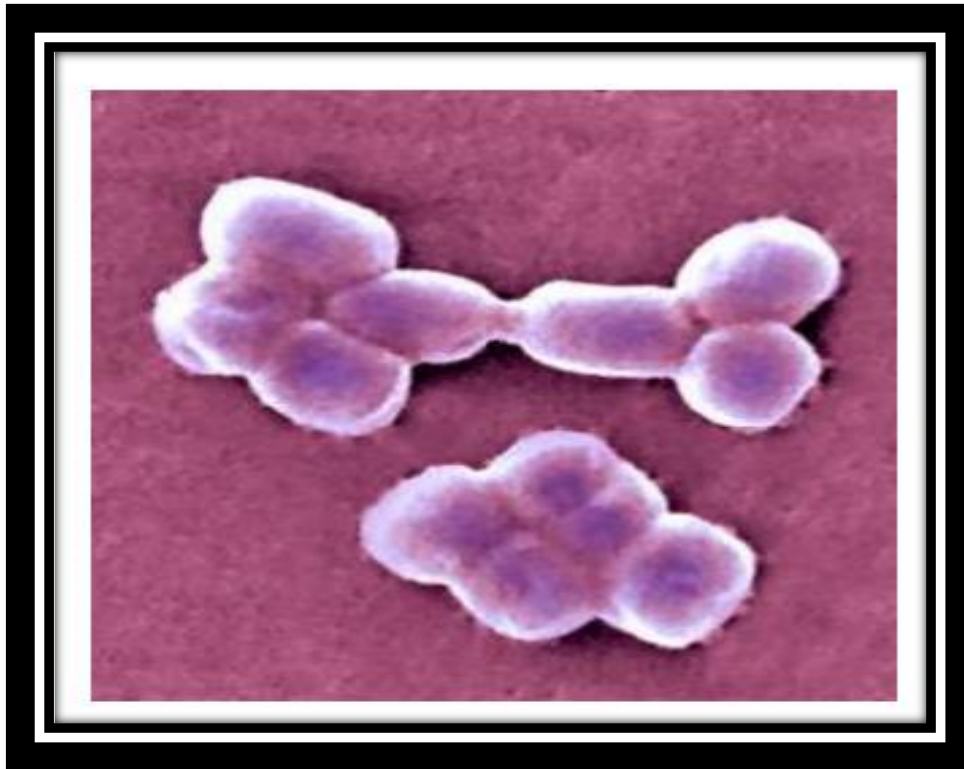


Figure 2. Mode de regroupement d'*A.baumannii* [19]

3.2. Caractères cultureux

A.baumannii est un aérobie stricte qui pousse sur des milieux ordinaires (gélose nutritive au sang , gélose MacConkey , Hektoen , une gélose à l'éosine-bleu de méthylène , gélose tryptocaseïne soja) , à une température d'incubation de 44°C (critère principal lors du diagnostic différentiel avec les autres espèces qui poussent dans un intervalle de 30 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 [26].

Les souches capsulées d'*A.baumannii* apparaissent sous forme de colonies muqueuses de couleur blanche-grise et elles sont dites « Smooth » ou lisses, inversement à celles qui sont dépourvues de capsule se présenteront en colonies non muqueuses de couleur blanche-grise, d'aspect rugueux et avec une taille plus petite, elles sont dites « Rough » ou rugueuses (**Figure 3**) . Sur la gélose au sang, elles sont non pigmentées, crémeuse ou blanchâtres, lisses ou mucoïdes (quand la capsule est présente), opaques et de diamètre de 1 à 2 mm (**Figure 4**).

La couleur des colonies dépend du milieu de culture, elles sont bleuâtres à grises bleuâtres sur gélose éosine bleu de méthylène (EMB) et roses sur fond violet sur « Leeds *Acinetobacter* Medium» (LAM) [22].



Figure 3. Cultures des souches d'*A.baumannii* sur gélose Trypticase-soja. A gauche. des colonies lisses ou « Smooth », à droite .colonies rugueuses ou « Rough » [24]

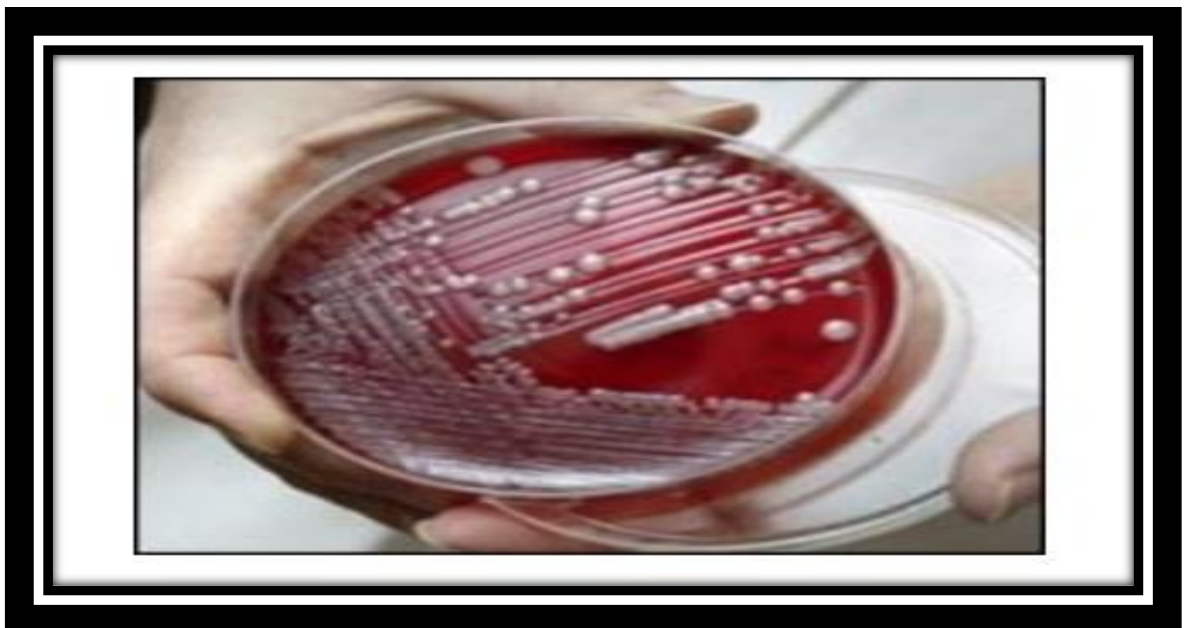


Figure 4. Aspect de colonies de *A.baumannii* sur gélose Chocolat [11] .

3.3. Caractères biochimiques

Communément, on utilise une galerie d'identification API20NE qui est une galerie de 20 micro-tubes prêts à l'emploi permettant de réaliser 23 tests biochimiques afin d'identifier des bacilles à Gram négatif. Tous les membres de ce genre sont des aérobies stricts, catalase positive, oxydase négative, à métabolisme respiratoire strict et non fermentaire, la réaction négative de l'oxydase permet de distinguer le genre *Acinetobacter* des autres genres non fermentaires apparentés [28, 29].

Les *Acinetobacter* ont un certain nombre de caractéristiques métaboliques typiques, grâce à leur utilisation limitée des glucides en tant que source unique de carbone pour l'énergie.

Des voies métaboliques essentiellement limitées au D-glucose, D-ribose, D-xylose et L-arabinose. Cependant, l'acidification de certains sucres sans production de gaz, 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.

Les tests de cette galerie biochimique sont souvent négatifs (**Tableau 3**) :

- . Absence de décarboxylase pour la lysine [LDC (-)], l'ornithine [ODC(-)] et l'arginine [ADH(-)].
- . Absence de désaminase pour la phénylalanine et le tryptophane.
- . Absence de thiosulfate réductase [H₂S (-)], de tryptophanase [IND(-)], de désoxyribonucléase et de bêta-galactosidase [ONPG (-)].
- . Absence de gélatinase [GEL (-)].
- . Absence de nitrate réductase [NIT (-)] [31].

Ces tests phénotypiques utilisés dans les laboratoires de diagnostic ne sont pas capables d'identifier *Acinetobacter baumannii* avec certitude, donc il faut aller loin et les associer avec des tests génomiques tel que le séquençage du génome bactérien.

Tableau 3. Caractères enzymatiques et biochimiques d'*Acinetobacter baumannii* .

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

4. Caractères génotypiques

A. baumannii se caractérise par un seul chromosome circulaire avec une taille génomique comprise entre 2.7 à 4.9Mb, en moyenne de 3.87 Mb paire de base, dans les quelles 3454 sont employés pour le codage de protéines.

Une étude faite sur une souche nommée AYE d'*A. baumannii* a montré qu'elle contient une île de résistance à 86 KO appelée AbaR1 composée de 45 gènes de résistance dont 25 assurent une résistance à certains antibiotiques. Actuellement la plus célèbre île est constituée de gènes de résistances aux différents antibiotiques et même aux métaux tels que l'arsenic et le mercure, il existe aussi 14 gènes de résistance qui codent pour les intégrons classe une qui sont des sections de chromosomes capables de recombinaison, d'expression, et d'intégration.

Pour l'identification d'*A. baumannii*, la méthode d'hybridation ADN-ADN reste l'une des méthodes génomiques la plus utilisée. D'autres techniques moléculaires qui ont été développées et validées pour l'identification d'*Acinetobacter* incluent : l'analyse des fragments de restriction de l'ADN ribosomique amplifié (ARDRA), le polymorphisme de longueurs des fragments amplifiés (AFLP), le ribotypage, le séquençage de l'espace intergénique 16S-23S de l'ARN ribosomique et le séquençage du gène rpoB.

Le pourcentage en bases Guanine-Cytosine (G-C%) est d'environ 39,6 %. La densité de séquences codant des protéines est relativement homogène entre les souches d'*A. baumannii* et représente 94 % du génome total. Les gènes peuvent être divisés en deux catégories appartenant soit au génome « cœur » ou bien au génome « accessoire ».

Le génome « cœur » est conservé et il contient l'ensemble des gènes ubiquitaires, c'est-à-dire partagés par toutes les souches de l'espèce (gènes orthologues), chez *Acinetobacter baumannii*, ce génome est restreint et ne représente que 42 % de l'ensemble des gènes tandis que chez d'autres

espèces comme : *A. calcoaceticus* ou *A. pittii*, il représente 81 % des gènes. Le génome accessoire comprend des gènes qui ne sont pas partagés par l'ensemble de la population, ces gènes ne sont pas essentiels à la bactérie mais peuvent lui conférer désavantages sélectifs. Pour l'espèce *Acinetobacter baumannii*, les gènes accessoires représentent près de 35 % des gènes et plus d'un tiers sont des gènes spécifiques à une souche donnée [32,33].

5. Mode de transmission

5.1. Transmission manuportée

Représente la voie de transmission la plus conventionnel lors de la transmission croisée au cours des soins à partir d'autres patients colonisés ou infectés, le manuportage est le mode de transmission le plus fréquent de l'infection hospitalière, il joue également un rôle majeur dans la dispersion et l'infiltration d'*A. baumannii* dans le corps humain.

Une étude a bien montré la capacité de dissémination d'*A.baumannii* par cette voie en analysant la contamination des blouses, des gants, La contamination des mains du personnel hospitalier se fait à partir du patient ou infecté ou porteur de souches multirésistantes d'*Acinetobacter baumannii* , ou à partir de son environnement hospitalier (eau de robinet utilisé pour la nutrition entérale ; paillasse, thermomètre...etc) [95].

5.2. Transmission matérioportée

Les matériels médicaux sont également Impliqués et nécessite une attention particulière à la désinfection des articles partagés et une prudence supplémentaire aux procédures de soins des plaies et respiratoires [96].

5.3. Transmission aérienne

Ce type de transmission a été signalé auprès du personnel soignant qui a développé une pneumonie fulminante après une inhalation de l'espèce *Acinetobacter baumannii* lors d'une aspiration endotrachéale chez un patient ventilé [97]. D'autres études ont montré qu'un quart des échantillons d'air prélevés issus des chambres de patients étaient contaminés par une souche d'*Acinetobacter baumannii* résistante aux carbapénèmes (ABRC), les conduits d'air n'étaient pas colonisés par cette forme de l'espèce, ce qui indique que les patients étaient la source de la bactérie aéroportée [98, 99].

6. La pathogénicité de l'espèce

Le pouvoir pathogène se définit comme l'aptitude d'un germe pathogène à provoquer des troubles dans un organisme, soit par virulence, par toxinogénèse, ou par l'association de ces deux mécanismes [34]. *Acinetobacter baumannii* est l'espèce la plus représentative du genre *Acinetobacter* et l'agent causal de la plupart des infections chez l'homme. Dans les années 60, *A. baumannii* a été considéré comme faiblement pathogène et était ignoré lors de son isolement à partir des prélèvements cliniques, mais quelques années plus tard, il est devenu l'un des pathogènes les plus pathogènes, particulièrement dans les unités de soins intensifs (USI). Les patients infectés présentaient des facteurs de prédisposition tels que la présence d'un dispositif invasif, une augmentation du temps d'hospitalisation, une antibiothérapie à large spectre ou encore une immunosuppression [35].

Cette espèce a été mise sur le devant de la scène en février 2010, lorsque le New York Times rapportait que l'espèce *Acinetobacter baumannii* est déjà en train de tuer des dizaines de milliers de patients hospitalisés chaque année et cela d'après quelques estimations, cette espèce bactérienne est le septième germe le plus communément isolé de patients lourdement malades, elle est également reconnue comme l'un des pathogènes les plus menaçants d'après la Société Américaine des Maladies Infectieuses, avec une mortalité dans les PAVM pouvant atteindre les 75% [36, 37].

6.1. Définition de la virulence

La virulence désigne l'intensité du pouvoir pathogène d'un micro-organisme (bactérie, champignon, virus, protozoaire), elle est facilement mesurable lorsqu'il s'agit d'un pathogène létal, mais celle des pathogènes à effets sous-létaux est plus complexe à évaluer. En médecine, la virulence correspond au degré d'extension d'un microorganisme dans un organisme donné, donc à sa vitesse d'envahissement. En écologie, la virulence est mesurée par la diminution de valeur sélective (survie et/ou reproduction) de l'hôte due à l'infection [38].

6.2. Les facteurs de virulence

Plusieurs facteurs de virulence bactériennes sont nécessaires pour la pathogenèse des infections causées par *A. baumannii*, ces facteurs permettent aux micro-organismes de coloniser ou infecter l'hôte efficacement. Toutefois, les mécanismes impliqués dans la création et la progression des infections à *A. baumannii* ne sont pas claires, puisque ce micro-organisme n'est pas connu pour produire des toxines ou cytolytines diffusibles et que seulement peu de facteurs de virulence ont été identifiés [39,40].

6.2.1. Les facteurs impliqués dans la multiplication et la persistance de la bactérie

6.2.1.1. Les lipopolysaccharides (LPS)

Comme pour toutes les bactéries à Gram négatif, le LPS est le déterminant antigénique principal de la membrane externe. Ainsi, sur un « socle » constitué par le lipide A qui induit une toxicité létale chez la souris, cette endotoxine est détectée lors de bactériémies à *Acinetobacter baumannii*, il altère aussi l'action bactéricide du complément dans le sérum humain en agissant de façon synergique avec la capsule polysaccharidique. Avec un LPS complet, la bactérie se présente sous sa forme la plus virulente et sera capable de résister à l'action bactéricide, inaccessible au complément et protégée contre la phagocytose [41, 42].

6.2.1.2. La capsule

Chez *A. baumannii* les exopolysaccharides formant le slime (capsule) autour des bactéries participent à l'adhérence afin de limiter l'action des cellules phagocytaires, des antibiotiques et protéger les bactéries de la déshydratation [41, 43].

N. Hidri et al. ont montré que ses espèces peuvent se comporter de façon très différente dans un modèle d'infection pulmonaire chez deux souches (génétiquement identiques et phénotypiquement différentes) de souris, alors que la seule différence entre ces deux souches est le niveau de production de slime [44]. La souche productrice de slime peut déclencher la mortalité de 57% des animaux après un inoculum de 10⁷ bactéries, avec une production de cytokines très élevée entre 24 et 48 heures. A l'inverse la souche non productrice de slime qui n'entraîne aucune mortalité et produit un taux de cytokines très bas [45, 46, 47].

6.2.1.3. La protéine de membrane externe A (OmpA)

L'Ab OmpA ou bien l'Omp38 est une porine trimérique ayant une taille de 1.3 nm de diamètre, elle agit comme un port de diffusion générale [28]. Les Protéines de la membrane externe (OMP) des bactéries à Gram négatif ont été affiliées à la résistance aux antibiotiques, l'adaptation et à la pathogénicité au niveau des cellules hôtes. Certains OMP de la famille OmpA ont été caractérisés chez les souches d'*Acinetobacter* et représentent l'un des principaux OMP dans le genre.

Les ompA d'*A. baumannii* (Ab OmpA) constituent un véritable facteur de virulence car elles sont impliquées dans l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales, ces protéines provoquent l'apoptose de celles-ci en ciblant les mitochondries, ce qui conduit à la propagation de la bactérie à travers les muqueuses ainsi perturbées et amène directement à l'infection [39, 49, 50].

6.2.1.4. Les systèmes de capture de fer

Chez l'espèce *A. baumannii*, le pouvoir d'obtenir et d'utiliser le fer est un facteur fondamental dans sa capacité à survivre au niveau de l'hôte et même dans l'environnement, constituant ainsi un déterminant important de sa virulence, celle-ci sécrète une variété de molécules impliquées dans l'acquisition du fer tel que: le sidérophore, un système d'utilisation de l'hémine et l'acinetobactine qui est un sidérophore catechol- hydroxamate non cyclique issu de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque (DHBA), lié à la L-thréonine et la N-hydroxyhistamine [55 , 57].

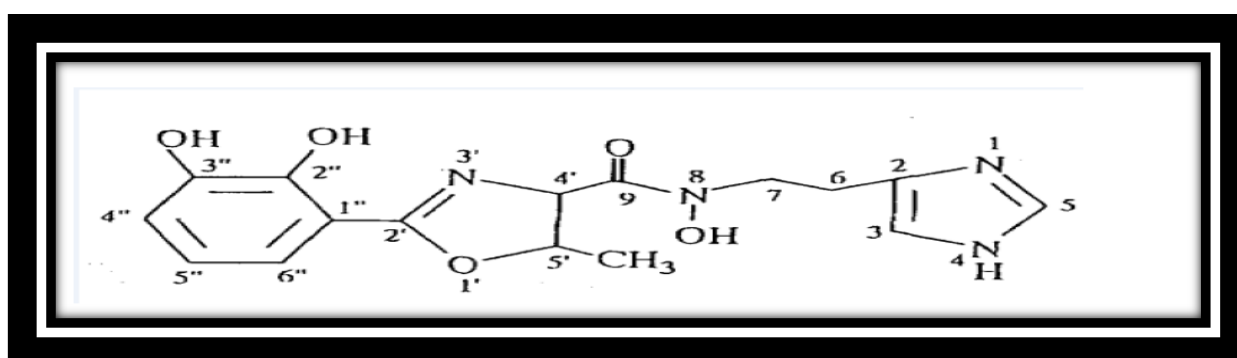


Figure 5. Structure d'acinetobactine [56].

Les analyses d'homologie ont pu identifier trois systèmes putatifs codés dans le groupe de gènes de l'acinetobactine :

Le système basABCDEFGHJIJ, 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, 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 est situé en dehors de ce groupe de gènes, est requis pour la production de DHBA. Ce germe pathogène code aussi pour les systèmes putatifs d'importation de fer ferreux : le feoAB et son régulateur feoC [59].

6.2.1.5. Le biofilm

Il s'agit d'une caractéristique importante de nombreuses bactéries pathogènes, il facilite la colonisation des dispositifs médicaux et contribue à la résistance aux médicaments et à l'évasion du système immunitaire de l'hôte in vivo [40].

A. baumannii peut survivre plusieurs jours à la surface des mains et des objets inanimés tels que le verre, le plastique et autres surfaces de l'environnement (**Figure 8**), en dépit des conditions défavorables [60, 61, 39]. En effet, il devient de plus en plus évident que la capacité de formation du biofilm est l'une des principaux facteurs de virulence communs à un grand nombre d'isolats cliniques d'*A. baumannii* [62, 63].

Plusieurs études ont montré que les souches d'*A. baumannii* peuvent adhérer aux cellules humaines et former un biofilm sur les surfaces abiotiques, puis conduisent à la colonisation de la surface des équipements hospitaliers et des dispositifs médicaux implantables tel que les cathéters veineux centraux (CVC), les sondes urinaires et les tubes endotrachéaux [64, 67, 68, 69, 70].

La protéine Bap exprimée à la surface d'*A. baumannii* homologue de la protéine Bap de *S.aureus* semble être impliquée dans l'adhésion intercellulaire mais aussi dans la maturation du biofilm (**Figure 6**), la délétion de cette protéine dans le génome bactérien par insertion d'un transposon entraîne une chute drastique de sa capacité à former un biofilm épais sur une surface de polystyrène [71]. En 2012, Brossard et Campagnari ont montré que les bactéries exprimant la protéine Bap à leurs surfaces forment un biofilm avec une architecture classique constituée de tours multidimensionnelles séparées par des canaux d'eau, relativement stables. En revanche, les cellules déficientes en Bap restent principalement en une seule couche, constituant quelques rares zones d'agrégats cellulaires.

Le poly- β -1,6-N-acétylglucosamine (PNAG) est composant majoritaire de la matrice exopolysaccharidique, il joue un rôle primordial dans la maturation du biofilm d'*A. baumannii* grâce à un groupe de quatre gènes (pgaABCD) [50]. (**Figure 7**)

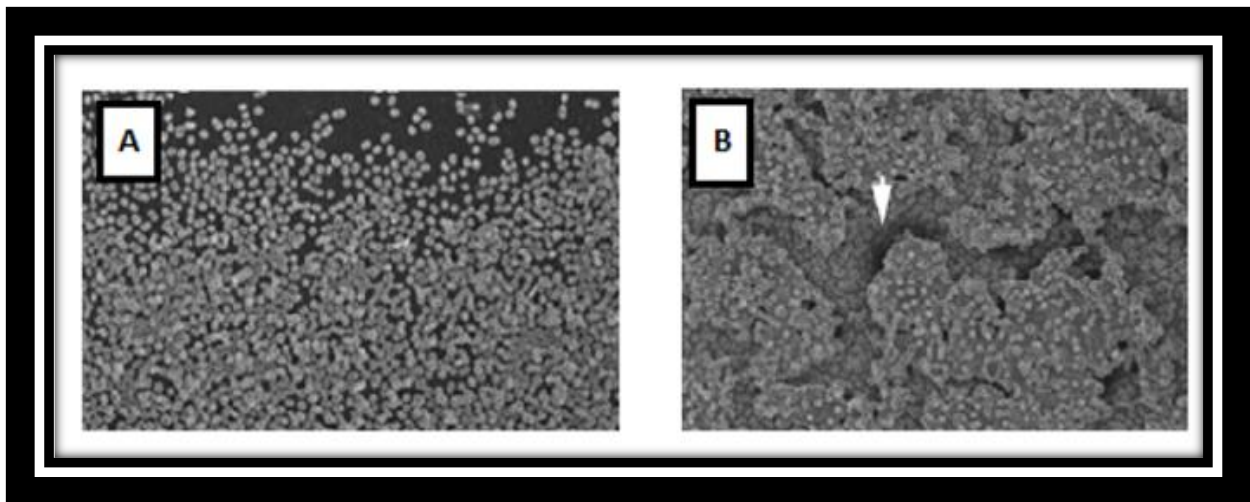


Figure 6. La formation d'un biofilm par l'espèce *Acinetobacter baumannii*

A. Déficient en Bap

B. Expriment la protéine Bap

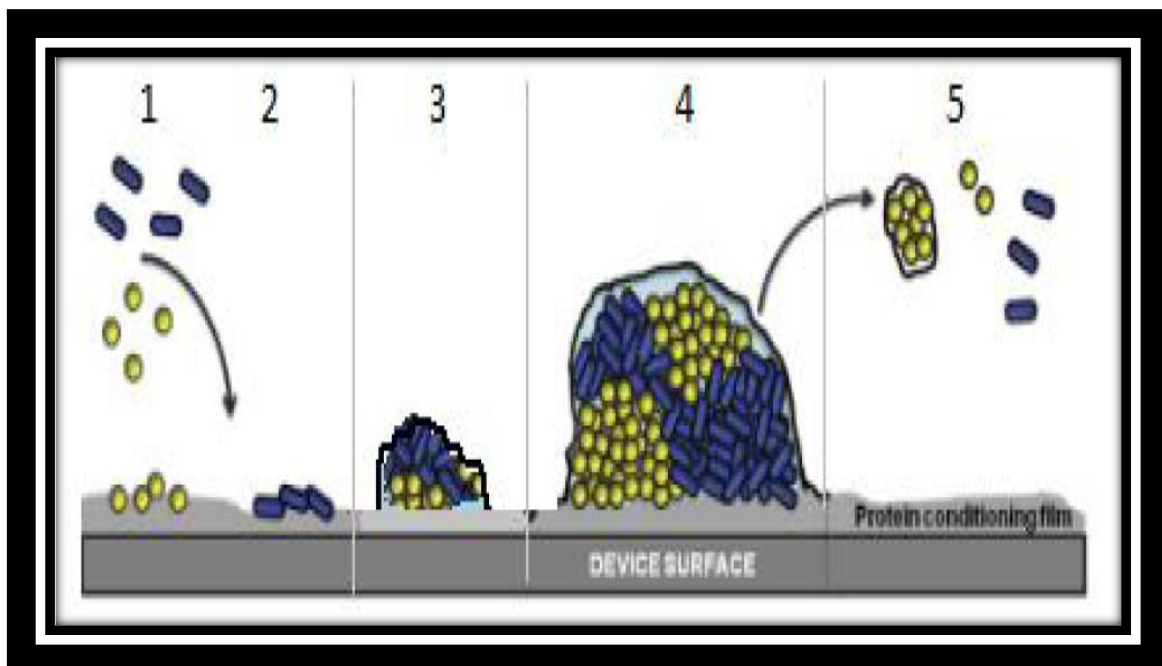


Figure 7. Représentation schématique des différentes étapes du développement d'un Biofilm bactérien [137].

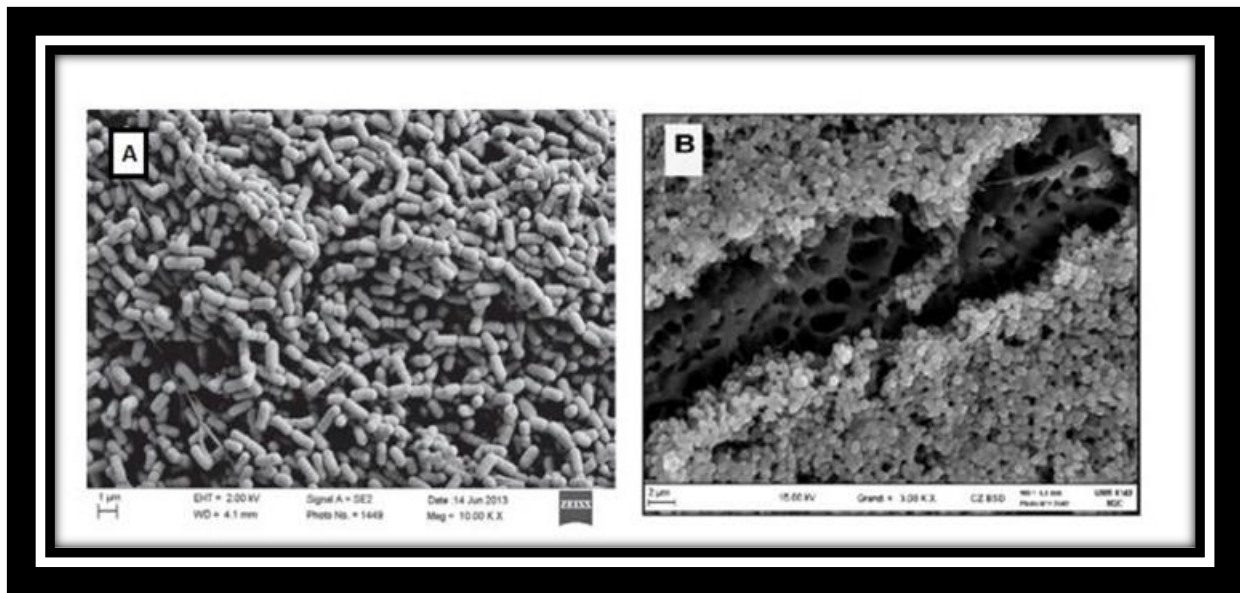


Figure 8. Microscopie électronique à balayage du biofilm d'*Acinetobacter baumannii* .

A. Sur le verre

B. Sur sonde urinaire

6.2.2. Les facteurs impliqués dans l'adhérence

6.2.2. 1. Le pili

Les pili sont des structures protéiques de nature homo ou hétéropolymérique présentes à la surface des bactéries, ils sont dotés d'une sous-unité structurale dite piline, ils jouent également un rôle primordial lors de l'adhésion et/ou l'autoaggrégation des microorganismes [76, 74 , 72] .

En 2003, le chercheur thomas et ses collaborateurs ont prouvé que l'élaboration de pili produit final de l'opéron *CsuA/BABCDE* est essentielle pour la formation de biofilm chez *A. baumannii*, contrairement aux bactéries dépourvu de pili qui adhèrent moins facilement que les autres.

L'inactivation du gène *csuE*, composant de ce même opéron cause à la fois une rupture de la production du pili et de la formation de biofilm, suggérant que celui-ci joue un rôle dans l'adhésion initial au surfaces abiotiques [72, 74, 75, 39, 50] .

En 2009, Breij et al ont découvert que la souche *A. baumannii* ATCC19606T produit une mince et courte pili indépendant de l'opéron *CsuA/BABCDE* et qui peut être impliqué dans l'adhésion aux surfaces biotiques comme cellules respiratoires humaines.

6.2.2.2. Les protéines de la membrane externe

Elles peuvent être classées en deux catégories en fonction de leur rôle dans le pouvoir pathogène d'*A.baumannii* : Les adhésines qui participent à une adhérence rapprochée aux récepteurs épithéliaux après que les pili aient réalisé la première fixation à distance [77]. Les porines qui forment notamment des canaux aqueux permettant le passage des molécules hydrophiles, elles interviennent dans la pénétration des antibiotiques et leur mutation peut être liée à la résistance. [78, 79].

6.2.3. Autres facteurs de virulence chez *A .baumannii*

6.2.3.1. Ilots de pathogénicité

Une étude récente a révélé qu'une grande partie du génome d'*A. baumannii* est constituée d'îlots de pathogénicité qui contiennent des gènes impliqués dans la virulence, dont le plus important semble contenir un appareil de sécrétion de type IV [94].

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

6.2.3.2. Les vésicules de la membrane externe

Les OMV sont de petites vésicules sphériques de 20 à 200 nm de diamètre, secrétées par la membrane externe de multiples BGN (**Figure9**), ces vésicules délivrent divers facteurs de virulence à l'intérieure des cellules hôtes pour que les bactéries peuvent interagir avec ces cellules sans qu'il y ait un contact étroit entre elles [91].

Les OMVs 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 , 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) . Les OMVs constituent un véhicule important pour la livraison de l'AbOmpA aux cellules hôte avec laquelle, elle interagit par l'intermédiaire des radeaux lipidiques [92] .

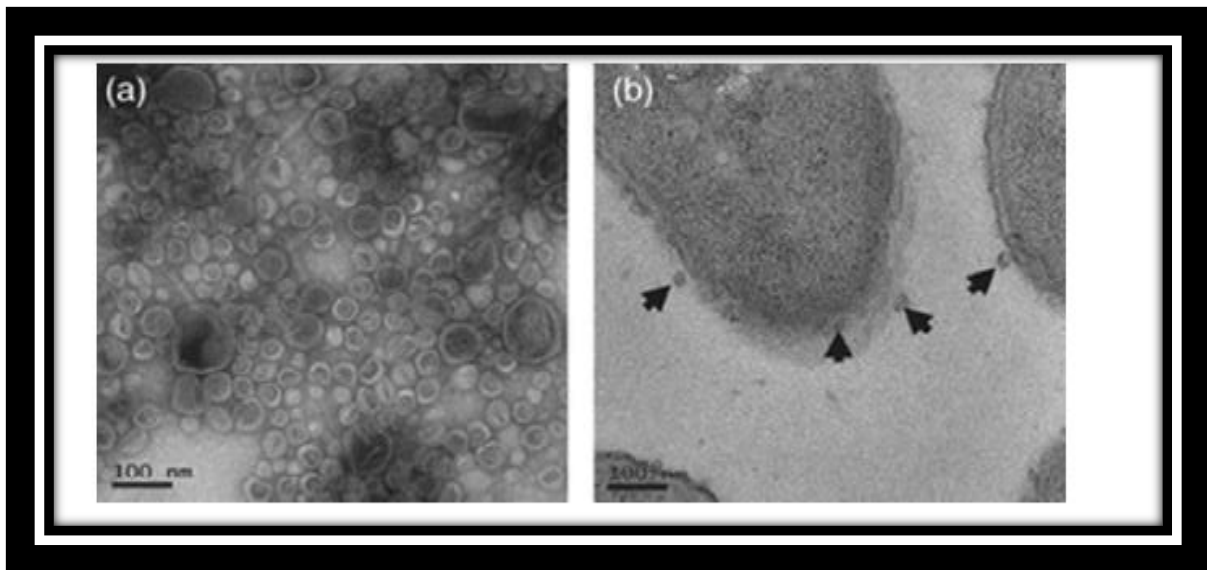


Figure 9. Micrographies électroniques à transmission de l'OMV dérivé d'*A.baumannii*

(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 [93].

6.3. Les mécanismes de pathogénicité

6.3.1. L'activité enzymatique

L'activité enzymatique de certaines enzymes tel que : les estérases, les aminopeptidases, les uréases et les phosphatases acides, pourraient aussi jouer un rôle dans la virulence chez *Acinetobacter baumannii*. Les phospholipases D exécutent un rôle non négligeable dans la résistance au système immunitaire de l'homme, l'invasion des cellules épithéliales et la diffusion systémique de bactéries pathogènes chez les animaux infectés, quand aux phospholipases C, ils constituent un facteur essentiel dans l'endommagement des cellules [28 , 39] .

6.3.2. Le quorum-sensing

Le quorum sensing est un mécanisme régulateur très répandu chez les bactéries à Gram négatif impliqué dans une série des plus importantes activités microbiennes comme : la formation de biofilm, la biosynthèse des enzymes extracellulaires, la biosynthèse des antibiotiques et les facteurs de virulence extracellulaires ainsi que le mécanisme de conjugaison [87] .

Chez les souches cliniques d'*Acinetobacter*, quatre différentes molécules signales du quorum sensing ont été trouvées, celles-ci peuvent être un mécanisme central pour l'auto-induction de multiples facteurs de virulence (88) .

6.3.3. Les systèmes de sécrétion des protéines

Les systèmes de sécrétion des protéines sont des nano machineries des membranes externes des BGN et qui ont pour rôle la libération des protéines virulentes et parfois l'ADN bactérien aux cellules hôtes [44]. Chez *Acinetobacter baumannii*, les chercheurs ont pu identifier Trois systèmes principaux pour la sécrétion de protéines (Figure 10) :

Le T2SS est un complexe multi protéique constitué de 12 à 15 protéines, son rôle est d'assurer la translocation des lipases (LipA, LipH et LipAN) et le métallo peptidase CpaA. Le T4SS se présente sous forme d'une protéine membranaire trimerique qui garantit la formation des biofilms et l'adhérence à des composants de la matrice extra cellulaire (collagène I, III et IV). Le troisième type est le T6SS est utilisé pour injecter les protéines effectrices, tuer les bactéries concurrentes et le transfert horizontal des gènes, qui contribuent à la résistance aux antimicrobiens [89] .

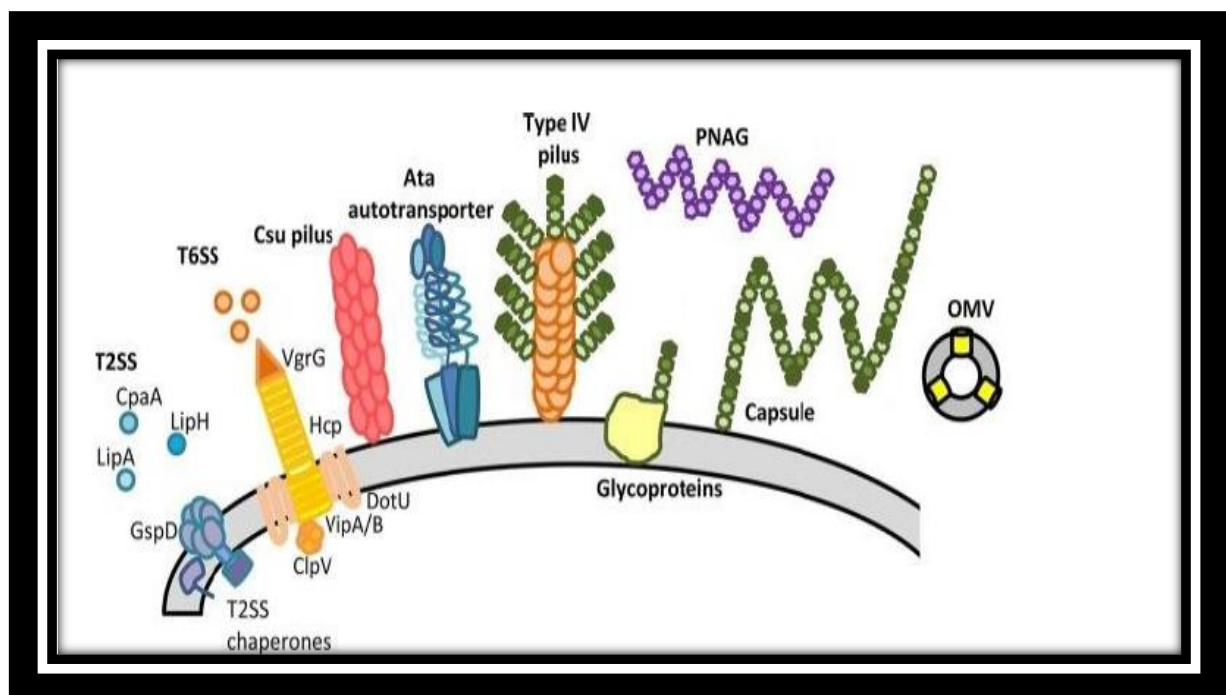


Figure 10. Composants de la surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez *Acinetobacter baumannii* [90] .

7. Epidémiologie hospitalière de *A.baumannii*

Depuis 1980, *A.baumannii* est devenue l'un des agents responsable d'infections reliées aux soins hospitaliers, son impact est primordial en terme de santé publique à cause de l'évolution rapide des souches résistantes ainsi que l'acquisition continue de mécanismes additionnels de résistance [99]. Plusieurs scientifiques ont pu identifier les principaux facteurs capable à induire une infection suivi d'une colonisation à ce pathogène :

- L'hospitalisation en service de réanimation, une intervention chirurgicale sévère (neurologique, cardiaque, pulmonaire ...etc.).
- Une contamination de l'environnement par le micro-organisme.
- La pression de sélection des antibiotiques (problème d'antibiorésistance)

Selon la confirmation de certaines études scientifiques, le taux de mortalité relatif à ces infections est compris entre 16% à 43%, une étude menée par le centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC) aux États-Unis à confirmé que *Acinetobacter baumannii* était responsable d'un taux très élevé de mortalité liée à ces infections [100 , 101].

7.1. Les infections nosocomiales

7.1.1. Définition

Les infections nosocomiales sont des infections contractées au niveau des établissements de santé, cette définition est actuellement moins adaptée aux pratiques de soins où le critère discriminant était le lieu d'acquisition de l'infection. Donc il a été mis à jour et intégré en 2006 et plus généralement au sein des infections nosocomiales. Ce type d'infection est déclenché lors d'une prise en charge d'un patient (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative).

Lorsque l'état infectieux au début du traitement n'est pas connu avec précision, un délai d'au moins 48 heures ou plus que la période d'incubation est communément admis pour définir une infection nosocomiale. Si l'infection apparaît avant les 48 heures après l'admission, il est communément admis de distinguer une infection nosocomiale acquise d'une communauté infectieuse. Mais de préférence, il est conseillé d'évaluer dans chaque cas douteux l'exactitude du lien causal entre hospitalisation et infection.

A l'inverse, une infection qui apparaît après la sortie de l'établissement de santé peut très bien être nosocomiale, il est considéré que toute infection du champ opératoire qui apparaît dans les 30 jours suivant une intervention chirurgicale est a priori nosocomiale, ce délai est porté à un an pour les infections survenant en cas d'implantation de matériel prothétique (fixation de matériel métallique ou suture, prothèse articulaire) ou d'un implant [114] .

7.1.2. Les différents types des infections nosocomiales

7.1.2.1. Les infections respiratoires

Ces infections sont essentiellement suite à l'installation d'une ventilation mécanique, cela constitue un réel fléau au sein des unités de soins intensifs.

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) correspond à toute pneumonie associée aux soins, survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine, soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal, soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures qui précèdent le déclenchement de l'infection.

A nos jours, les pneumopathies chez les patients ventilés représentent des infections à *A.baumannii*, cette dernière est souvent déclenchée chez les malades en réanimation de façon lente, elle est responsable de 15% à 24% des pneumopathies chez les patients sous ventilation mécanique surtout au niveau des unités de soins intensifs [102].

Des facteurs de risque en faveur du développement d'une pneumopathie acquise sous ventilation ont été identifiées. Il s'agit d'un contexte de neurochirurgie, un traumatisme crânien, un syndrome de détresse respiratoire aigue, une inhalation importante ou encore une antibiothérapie préalable. Vu le taux non négligeable de mortalité à ce type d'infections (de 23 à 75%), son diagnostic reste effrayant comparé à celui d'autres bactéries à Gram négatif ou positif.

Une étude réalisée au service de réanimation polyvalente de CHU HASSAN II à Fès pendant 4 ans (2004-2007) a montré que *A.baumannii* occupe la première place avec 30% des souches isolées des pneumopathies, suivi de *Pseudomonas aeruginosa* 26%, puis *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae* avec 18.2% et 12.8% respectivement.

Une autre étude réalisée au service de réanimation à l'HMMIV RABAT ont trouvé que la survenue d'une pneumopathie à *Acinetobacter baumannii* est objectivée dans un terrain d'immunodépression dans 40% des cas, à type de diabète (30%), de corticothérapie (12%). [103, 104].

La Pneumonie communautaire (PC) est une pneumonie très rare qui n'est pas atteinte suite à une hospitalisation, cependant leur sévérité les rend particulièrement inquiétantes. Par exemple, les cas d'infections décrits à Taïwan, en Australie ou à Hong Kong font état d'un taux de mortalité d'environ 62%, des facteurs tels que le sexe, l'âge, le tabagisme, l'alcoolisme ou les antécédents de maladies chroniques sont associés à un risque plus élevé de contracter une pneumonie communautaire provoquée par *Acinetobacter baumannii*. Il est à noter que les cas de ce type de pneumonie surviennent principalement lors des saisons chaudes de l'année dans les régions tropicales ou subtropicales, suggérant une préférence d'*A. baumannii* pour les environnements chauds et humides.

7.1.2.2. Les infections urinaires

L'infection urinaire est la plus fréquente des infections nosocomiales, elle est définie par une multiplication microbienne au sein des voies urinaires et résulte d'un déséquilibre entre les défenses naturelles de l'hôte et le pouvoir pathogène des agents infectieux, elle est heureusement une infection bénigne dans la majorité des cas.

Acinetobacter baumannii peut être présente au niveau des sondes et du tractus urinaire avec 1,6% d'infections acquises dans les unités de soins intensifs ce qui perturbe les mécanismes de défenses hôte-microorganisme et rend l'infection ainsi possible. La durée de sondage urinaire, la durée d'hospitalisation, le sexe féminin, une antibiothérapie préalable à large spectre et le score de sévérité sont également des facteurs de risques [105 , 106 , 115].

7.1.2.3. Les septicémies et bactériémies

La Septicémie est une infection grave et létale d'origine bactérienne ou virale, généralement accompagnée de manifestations cliniques tels que : la fièvre, faiblesse, tachycardie. Elle se propage dans l'organisme par voie sanguine à partir d'un foyer infectieux initial et peut être la conséquence de cathétérisations (cathéters intravasculaires centraux, sondes ou drains), de pneumopathies ou d'infections urinaires, elle est habituellement secondaire à un foyer infectieux local mal soigné (infection respiratoire, urinaire...) et peut aussi être d'origine cutanée. L'utilisation de dispositif médical est associée à la plupart des cas des septicémies nosocomiales, que ce soit les dispositifs intra-vasculaires (les chambres de perfusion veineuse) ou les cathéters centraux ou périphériques.

La bactériémie est un passage bactérien transitoire dans le sang, dépourvue ou accompagné de signes cliniques sans gravités comme : les frissons. Son origine n'est pas toujours clairement identifiée. Elle représente l'une des infections graves à *A.baumannii* avec un taux de mortalité qui varie de 34% à 43,4%, elles sont généralement liées aux cathéters ou issus d'une pneumonie, d'origine traumatique, chirurgicale ou suite à des grandes brûlures. Une influence saisonnière sur l'apparition des bactériémies attribuées à *A.baumannii* a également été observée avec une augmentation de 51,8 % du nombre d'infections causées par cette espèce en été [107]. Il est difficile de déterminer la vraie mortalité et morbidité attribuée aux *A. baumannii* dans les bactériémies puisque les espèces peuvent être trouvées comme un seul pathogène ou comme une partie d'une bactériémie polymicrobienne.

7.1.2. 4. Les méningites

Habituellement, les bactéries à Gram négatif sont considérées comme principaux agents causales de ses infections, donc il n'est pas étonnant que *A.baumannii* soit l'un des agents pathogènes responsables de méningites avec un taux de mortalité qui peut atteindre 70% bien que la cause du décès soit parfois difficile à discerner [109].

Les cas de méningites à *A. baumannii* se produisent sous une forme secondaire après un traumatisme crânio-cérébral ou après intervention neurochirurgicale. L'infection est souvent associée à la présence de shunts ventriculaires et notamment de dérivation externe du liquide céphalo-rachidien (LCR) [110].

7.1.2.5. Autres infections rares

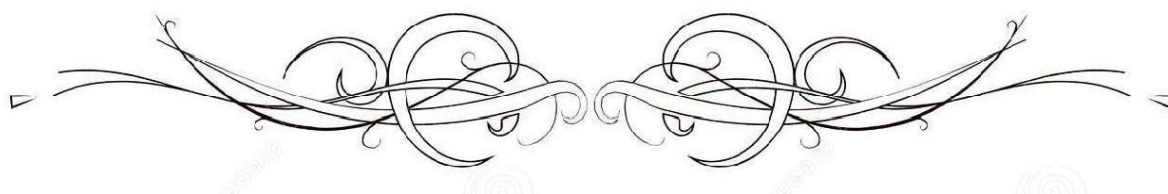
Acinetobacter baumannii est également un problème de plus en plus important chez les patients bénéficiaires de greffe d'organe. En effet, ces patients sont particulièrement exposés au risque d'infections nosocomiales car ils effectuent plusieurs séjours prolongés à l'hôpital et suivent un traitement d'immunosuppression afin d'éviter tout risque de rejet du greffon. Ce pathogène cause des infections au niveau des voies respiratoires ou des bactériémies chez les patients greffés, avec un taux de mortalité entre 19 et 69 % selon l'efficacité du traitement reçu [111].

La peau est la première barrière protectrice de notre organisme de tout intrus. Chez les grands brûlés, cette barrière est endommagée, donc ils deviennent de plus en plus susceptibles aux infections et plus particulièrement à celles par *Acinetobacter baumannii*, qui est la deuxième cause d'infection chez ces patients, ces derniers subissent une hospitalisation significative plus lente que les autres ; ce qui engendre une augmentation du coût de leur prise en charge. Cependant, l'impact de l'infection par *A.baumannii* sur le taux de mortalité des patients reste contesté [112].

7.2. Les infections communautaires (extrahospitalières)

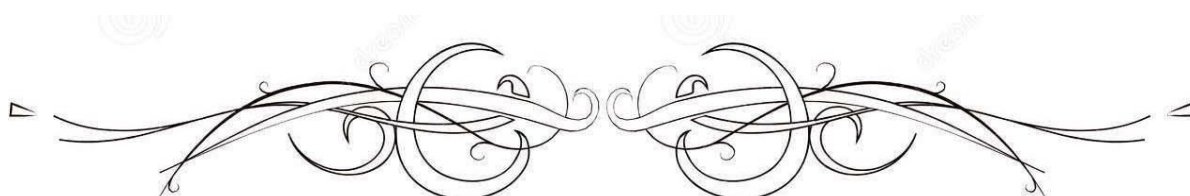
Depuis une quinzaine d'années, un accroissement de la fréquence des infections communautaires à *A. baumannii* a été observé, ces infections sont principalement des pneumonies et des infections de la peau et des tissus mous, retrouvés principalement dans les pays tropicaux sous l'influence de plusieurs facteurs environnementaux (humidité, la chaleur, les piqûres d'insectes).

Les infections extrahospitalières représentent 0.1% de la totalité des infections à *Acinetobacter baumannii*, concernant les pneumonies communautaires à *A. baumannii*, des facteurs de risques ont été décrits comme l'obstruction chronique des poumons (MPOC) ou diabète ou un alcoolisme chronique.



CHAPITRE II

Les antibiotiques



Chapitre II. Les antibiotiques

1. Histoire des antibiotiques

Les antibiotiques sont des outils thérapeutiques d'une importance non-négligeable qui ont pu révolutionner la médecine humaine. En 1940, les maladies infectieuses ont été considérées comme la première cause de mortalité. Maintenant, elles représentent uniquement 2% des décès en France, cette régression étant principalement due à la découverte des antibiotiques qui figurent comme la plus grosse avancée thérapeutique de la seconde moitié du XX^{ème} siècle.

En 1887, les recherches menées par PASTEUR et JOUBERT ont pu approuver que les cultures des bactéries de charbon poussaient péniblement lors d'un contact avec des bactéries aérobies saprophytes, Ils conclut qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience [116]. Quelques mois plus tard, le Français Ernest Duchesne a pu remarquer pour la première fois le pouvoir antibactérien des moisissures mais sa découverte n'avait pas de suite.

En 1928, Sir Alexander Fleming a mis en culture des souches de Staphylocoque sur des boîtes de Pétri, une inhibition de croissance a été constatée au niveau des boîtes contaminées par un champignon dit Penicillium, donc il suppose que ce champignon est capable de synthétiser une substance aux propriétés antibactériennes et qu'il a nommé « Pénicilline » [117].

En 1939, le médecin autrichien Florey a purifié la pénicilline afin de la produire à l'échelle industrielle, mais ce n'est qu'à partir de la seconde guerre mondiale que son utilisation thérapeutique débute. Depuis, cette molécule a été massivement utilisée et a permis de sauver des millions de vie. Par la suite, différentes molécules d'antibiotique ont été découvertes (**figure 11**), conduisant à l'essor de cette classe thérapeutique et faciliter le traitement de nombreuses infections bénigne et parfois même létal [118].

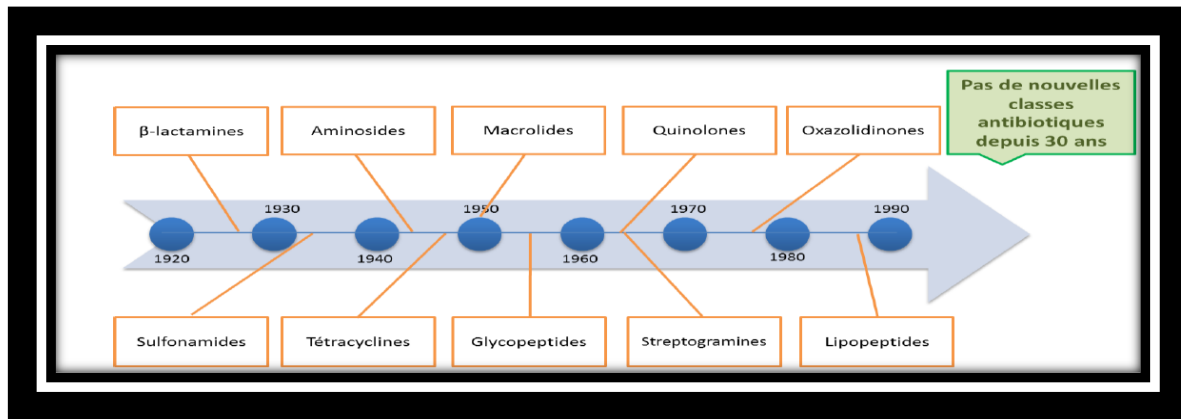


Figure 11. La chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotique.

2. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances antibactériennes à activité sélective, d'origine synthétique ou semi synthétique [119] et qui sont peu ou pas toxiques pour l'organisme, c'est-à-dire toxiques pour la bactérie et non toxiques pour la cellule hôte. Ces antibiotiques peuvent être administrés de diverses manières : par voie orale, par voie intraveineuse, ou directement dans les cavités cérébrales.

A faible dose, les antibiotiques peuvent inhiber des processus vitaux chez différents microorganismes : virus, bactéries, champignons ou certaines cellules d'origine multicellulaire (cellule cancéreuse) et même détruire d'autres microorganismes en solution diluée soit in vivo ou in vitro. Ils peuvent être classés selon 3 critères principaux : leurs origines, leurs structures et leurs mécanismes d'action avec des propriétés tels que :

- . L'Activité antibactérienne
- . L'Activité en milieu organique
- . Une bonne absorption et diffusion dans l'organisme
- . Interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte.

2.1. Notion du spectre d'activité d'un antibiotique

Le spectre d'activité d'un antibiotique est l'ensemble des espèces sur lesquelles il est actif, cette notion dépend de la résistance naturelle des souches dites sauvages ; mais plusieurs modifications génétiques peuvent déclencher une résistance acquise chez certaines souches dont la fréquence peut augmenter considérablement grâce à la pression de sélection exercée par l'antibiotique lors de son usage, limitant ainsi son spectre initial.

2.1.1. Les principaux types d'antibiotiques :

Selon leur activité spectrale, on distingue trois grandes catégories d'antibiotique [120] :

2.1.1.1. Les antibiotiques à spectre large : actifs sur la plupart des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (tétracyclines, chloramphénicol, streptomycine).

2.1.1.2. Les antibiotiques à spectre étroit : qui ne sont efficaces que sur certaines familles de bactéries tels que : les bacilles et les coques Gram positif (acide nalidixique, vancomycine).

2.1.1.3. Les Antibiotiques à spectre très étroit : qui agissent uniquement sur une seule forme bactérienne comme : le bacille pyocyanique (Céfsulodine).

2.2. Critères de choix d'un antibiotique

Les prescriptions d'antibiotiques sont parmi les actes médicaux les plus employées lors du traitement de la plus part des infections microbiennes, même avec l'accroissement des mécanismes de résistance bactérienne à ces molécules qui ne cesse pas d'évoluer.

Trois critères majeurs doivent être respectés lors d'une antibiothérapie :

2.2.1. Critères bactériologiques

La détermination du site infecté par le ou les pathogènes causaux de l'infection et leur réservoir, une étude de la sensibilité d'un germe vis-à-vis d'un antibiotique est exigée dans le traitement des infections sévères (septicémie, méningites...etc), ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe multi résistant (infection nosocomiale), donc il ne faut pas prescrire un antibiotique de couverture large au hasard qui participe à la sélection des bactéries résistantes de la flore commensale. En l'absence du germe ciblé, le choix de l'antibiotique repose sur le diagnostic clinique en fonction des germes habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle connue aux antibiotiques.

2.2.2. Critères pharmacocinétiques

Le choix de l'antibiothérapie dépend aussi de la pharmacocinétique des différentes molécules de spectre d'activité et de leur toxicité. Après sa pénétration, l'antibiotique choisi doit se propager et être présent sous forme active au site infecté avec une concentration supérieure à sa concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis du germe considéré. Il doit être choisi en fonction de ses caractéristiques de diffusion (méninges, os, poumons...) ou d'élimination sous forme active (bile, urine).

2.2.3. Critères individuels

Le choix d'un antibiotique doit prendre en considération : l'âge de la personne (personnes âgées, nouveau-né, nourrisson et les enfants), son immunité (les immunodéprimés), et son état de santé (réaction allergique, insuffisance rénale ou hépatique...etc.).

La bonne pratique de la prescription d'antibiotiques passe nécessairement par un usage méthodique basé sur l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain, la connaissance des molécules utilisées, l'épidémiologie bactérienne et la compréhension des mécanismes et de l'évolution des profils de résistance.

2.3. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) et Concentration minimale bactéricide (CMB) d'un antibiotique

2.3.1. Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

C'est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique (pas de croissance de la population avec 100% de survivants). Souvent exprimée en mg/l ou µg/ml, elle constitue un élément essentiel de la relation entre l'antibiotique et le pathogène et cela en mesurant la sensibilité de ce dernier à un éventuel traitement antibiotique in vitro (**Figure 12**).

L'interprétation de la valeur de la concentration minimale inhibitrice dépend de l'antibiotique en question et de l'agent causal de l'infection (par exemple dans le traitement d'une infection du liquide céphalorachidien, une concentration minimale inhibitrice faible pour *Streptococcus pneumoniae* et la ceftriaxone peut encore être considérée comme indiquant une résistance en raison d'une diminution possible de la pénétration d'antibiotique de la barrière cérébrale).

Pour le clinicien, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est un moyen très utile lors d'une antibiothérapie, elle lui facilite le choix de l'antibiotique le plus adapté, bien sûr en tenant compte du contexte clinique, de la posologie des différents antibiotiques ainsi que la durée d'exposition aux différents antibiotiques.

Chaque antibiotique est caractérisé par un seuil de sensibilité, c'est-à-dire une dose antimicrobienne qui indique si une espèce bactérienne est sensible ou résistante à un antibiotique donné. Les seuils de sensibilité clinique font référence à la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui sépare les souches pour lesquels la probabilité du succès thérapeutique est forte de celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique :

- . Si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est faible (inférieur au seuil de sensibilité), il y a de fortes chances qu'un antibiotique soit efficace et qu'il constitue donc un choix thérapeutique adapté.
- . Si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est élevée (supérieure au seuil de sensibilité), l'effet thérapeutique d'un antimicrobien peut être limité ou nul.

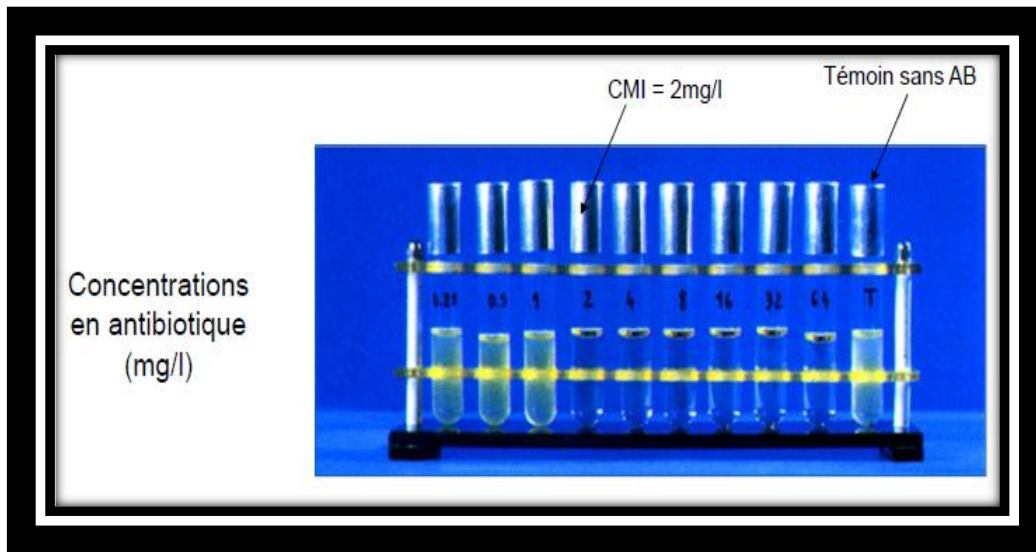


Figure 12. Schéma descriptif de la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) in vitro.

2.3.2. Concentration minimale bactéricide (CMB)

C'est la plus petite concentration d'antibiotique capable de détruire 99,99% d'une population bactérienne entre 18 à 24 Heurs, et laisse un faible pourcentage de bactéries survivantes. Si la CMB < 5 CMI, l'antibiotique est très efficace. Et si la CMB > 10 CMI, on le considère peu efficace.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est déterminée secondairement à la concentration minimale inhibitrice (CMI), les bactéries survivantes sont comptées en présence de doses d'antibiotiques supérieures à la concentration minimale inhibitrice, et cela par l'utilisation de la méthode de dilution en milieu liquide.

Le rapport CMB/CMI permet de conclure si l'incidence d'un antibiotique est bactéricide (CMB/CMI inférieur à 2) ou bactériostatique (CMB/CMI très supérieur à 2), par contre si ce rapport est supérieur à 32 cela indique que la souche est tolérante.

3. Classification et mode d'action des antibiotiques actifs sur *Acinetobacter baumannii*

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principaux sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les aminosides, les polymyxines, les carbapénèmes, les quinolones et les cyclines...etc. (**Tableaux 4**). Ces grandes familles d'antibiotiques se différencient par :

- . **Leur spectre d'activité** : c'est-à-dire l'ensemble des germes sensibles à chaque famille d'antibiotiques.
- . **Leur indications** : directement liées au spectre d'activité et à la diffusion de l'antibiotique dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire.
- . **Leur voie d'utilisation** : les antibiotiques peuvent être pris par voie orale, à l'exception des aminosides qui sont détruits dans l'intestin. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre certaines infections.
- . **Leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation** : il existe pour certaines infections des traitements mono-doses par exemple.
- . **Leurs effets indésirables** : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale sont des effets indésirables qui caractérisent certaines familles d'antibiotiques. L'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.

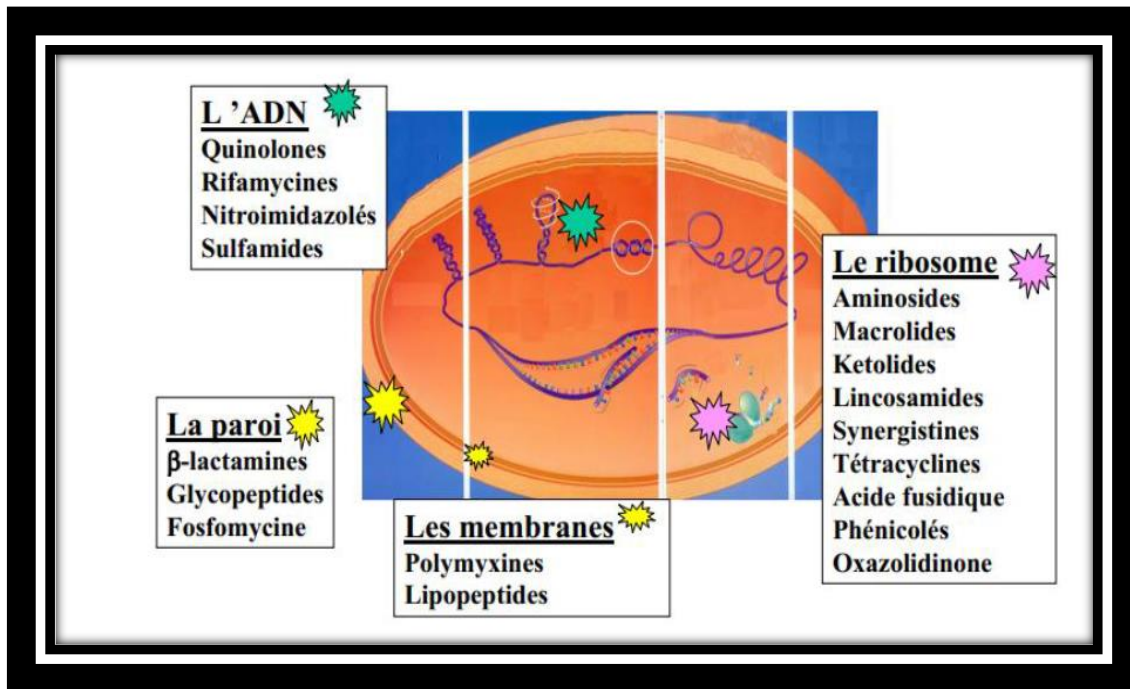


Figure 13. Les mécanismes d'actions des différents antibiotiques actifs sur *A.baumannii* [121].

3.1. Les Béta- lactamines

Les béta-lactamines sont une large classe dans le monde des antibiotiques et présente en grand nombre au niveau des hôpitaux, ils sont très utilisés lors du traitement de la plupart des infections bactériennes (infections à *Staphylococcus aureus*, à *Escherichia coli*...etc) [122].

Ces molécules ont la même structure chimique de base : le cycle Béta-lactame. À partir de ce cycle, quatre sous-familles ont été développées par adjonction de chaînes latérales, les deux premières sont les sous-familles les plus importantes actives sur la plupart des bactéries pathogènes tel qu'*Acinetobacter baumannii* (figure 14).

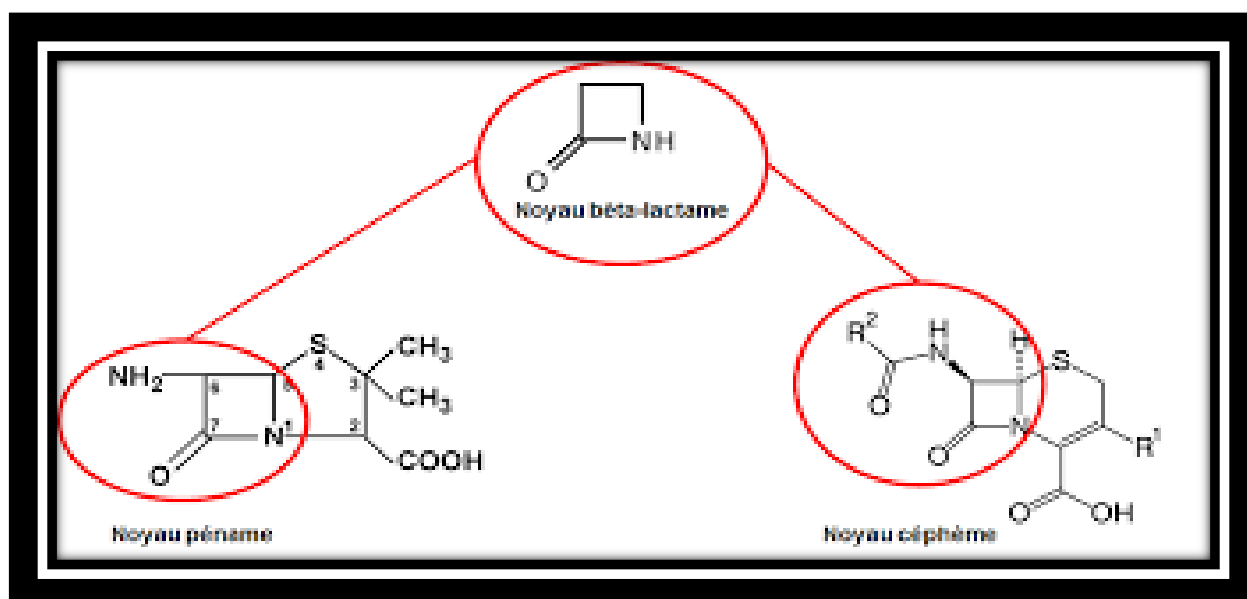


Figure 14. La structure chimique des Bêta–lactamines.

3.1.1. Les pénicillines (ou pénames)

Dérivées de l'acide-amino-pénicillanique (cycle Bêta lactame + cycle pentagonal thiazolidine) (**figure 15**).Ce sont les antibiotiques les plus anciens et très utilisés en médecine générale, notamment pour traiter les infections des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents. Ils peuvent être utilisés chez la femme enceinte ou qui allaite.

Leurs effets indésirables sont limités. Cependant, ils peuvent être responsables de réactions allergiques parfois graves, un antécédent de réaction allergique à une pénicilline contre-indique la réutilisation d'un médicament de la même famille. Elles sont constituées d'un nombre important de molécules dont les principales sont :

- **Benzylpénicillines** : pénicilline G
- **Aminopénicillines** : ampicilline, amoxicilline
- **Urédopénicillines** : pipéracilline
- **Carboxypénicillines** : carbénicilline, ticarcilline



Figure 15. La structure chimique de la pénicilline.

3.1.2. Les céphalosporines (ou céphèmes)

Ce sont des antibiotiques avec un mode d'action proche des pénicillines, mais se distinguent chimiquement des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine (**figure 16**). Elles sont utilisées par voie orale dans le traitement de nombreuses maladies infectieuses, et les céphalosporines injectables sont surtout réservées à une utilisation hospitalière. Leur usage est généralement possible pendant la grossesse ou l'allaitement. Les céphalosporines peuvent être responsables d'allergie, notamment chez les personnes allergiques aux pénicillines.

On distingue Cinq générations de céphalosporines qui sont classées en fonction de leur date d'apparition, qui correspond à chaque fois à l'acquisition de nouvelles propriétés. En voici quelques exemples :

- . **Première génération** : céfalotine, céfazoline.
- . **Deuxième génération** : céfamandole, céfuroxime, céfoxitine.
- . **Troisième génération** : céfotaxime, céftazidime, céftriaxone.
- . **Quatrième génération** : céfépime, céfpirome.
- . **Cinquième génération** : céftobiprole.

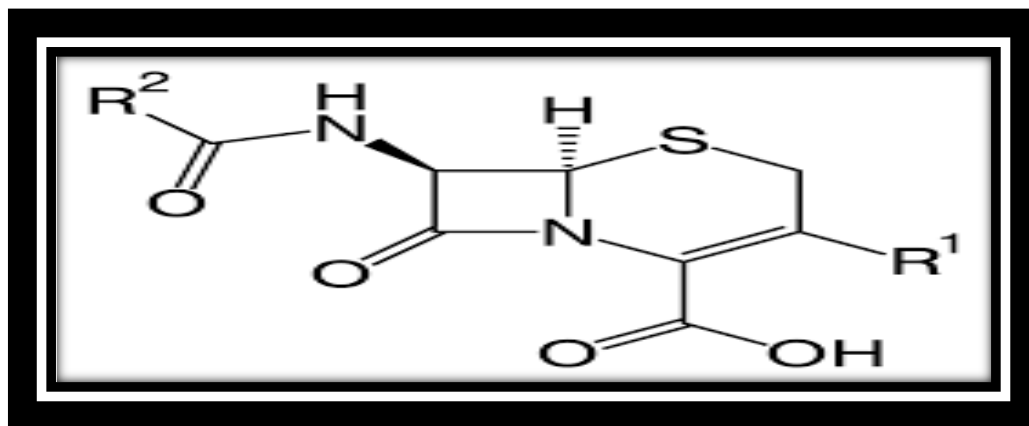


Figure 16. La structure chimique de la céphalosporine.

. Mode d'action des Béta-lactamines

Exercent leur effet sur les germes dotés d'une paroi riche en peptidoglycane, et ils sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi (les mycoplasmes). En plus de leur structure chimique, les bêta-lactamines inhibent les transpeptidases extracytoplasmiques à condition d'entrer en contact avec elles (le lactame est un amide interne provenant de l'élimination d'une molécule d'eau entre un groupe -COOH et un groupe -NH₂ de la même molécule).

Chez les bactéries à Gram positif, les différentes Béta-lactamines atteignent les transpeptidases à travers la paroi de peptidoglycane déjà constituée ou en cours de constitution. Pour les bactéries à Gram négatif, elles n'atteignent ces enzymes qu'après pénétration à travers les canaux porines de la membrane externe.

Les β-lactamines dont la structure chimique présente des ressemblances avec celle du D-alanyl-D-alanine se fixent par liaison covalente à un résidu sérine de protéines à activité transpeptidasique, appelées penicillin binding proteins (PBP) qui sont nombreuses et différentes selon les germes. L'inhibition des transpeptidases est à l'origine de l'activation d'hydrolases qui lysent la bactérie.

Certaines bactéries sécrètent les β-lactamases qui sont des enzymes qui hydrolysent et inactivent les Béta-lactamines et sont appelées pénicillinases ou céphalosporinases selon qu'elles détruisent préférentiellement pénicillines ou céphalosporines. La synthèse de ces enzymes est codée soit par les chromosomes, soit par les plasmides que l'on peut considérer comme des fragments de chromosomes pouvant être transmis par conjugaison. La sécrétion des Béta-lactamases peut être

constitutive ou induite par inhibition de l'effet d'un répresseur de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en acide ribonucléique (ARN).

3.2. Les Carbapénèmes

Les Carbapénèmes sont une sous classe d'antibiotique appartenant aux Béta- lactamines mais avec un spectre d'action très large, ils peuvent être d'origine naturel ou semi synthétique issus de la bactérie *Streptomyces cattleya*, cette sous classe représente une grande stabilité envers la quasi-totalité des Béta-lactamases et demeure la plus employée pour éradiquer les bactéries anaérobies et les exceptions notables étant les *Staphylocoque* résistants à la méticilline (*Stenotrophomonas maltophilia*), mais le plus souvent pour traiter de nombreuses infections nosocomiales sévères, surtout celles liées aux bacilles à Gram négatif qui sont les entérobactéries (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) (figure 17) [123].

Les Carbapénèmes sont représentés par 3 molécules principales : l'imipénème, le méropénème, l'ertapénème et le doripénème qui est en voie de l'être, L'imipénème et le méropénème glissent dans le liquide céphalo-rachidien(LCR) en cas de méningite. Le méropénème est utilisé lors du traitement de méningites à bacilles Gram négatif, contrairement à l'imipénème qui n'est pas utilisé lors du traitement de la méningite, car il peut causer des convulsions, ces dernières apparaissent chez des personnes présentant une pathologie du système nerveux central ou une insuffisance rénale et à qui des doses trop élevées ont été administrées. L'ertapénème est utilisé lors d'une prise en charge d'infections digestives et/ou biliaires, les infections de la peau et des tissus mous et même pour le traitement des pneumopathies.

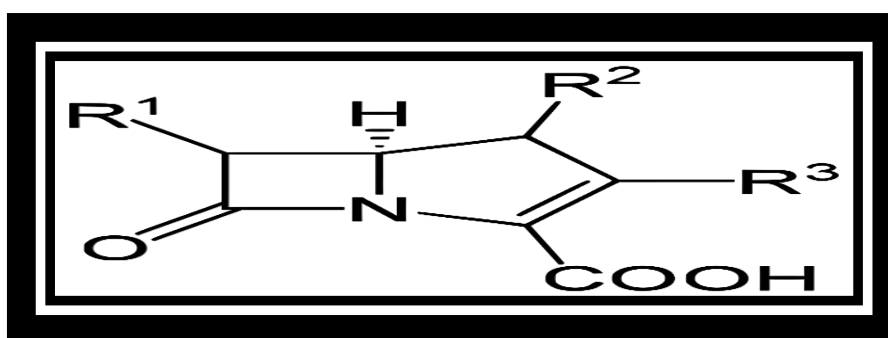


Figure 17 . La structure chimique des Carbapénèmes.

. Mode d'action Carbapénèmes

Les carbapénèmes exercent leur effet bactéricide au niveau de la paroi bactérienne qui est leur principale cible, ils interfèrent avec elle en se fixant sur des protéines bactériennes bien spécifique, il s'agit des protéines liant les pénicillines (PLP) ou pénicilline binding protéine (PBP) et plus spécifiquement la pénicilline binding protéine-2 (PBP-2) et la pénicilline binding protéine-3 (PBP-3) des bacilles gram négatif.

Ces pénicillines binding protéine(PBP) sont des transpeptidases qui se chargent de la formation du peptidoglycane qui est un des constituants de la paroi cellulaire de ces micro-organismes. En paralysant ce mécanisme, on provoque une sorte d'imperfection au niveau de la paroi cellulaire qui entraîne par la suite une lyse de la cellule bactérienne.

3.3. Les aminosides ou aminoglycosides

Les aminosides sont une classe d'antibiotiques à activité bactéricide, ils sont utilisé sur la plupart des bactéries pathogènes, notamment les bactéries à Gram négatif pour traiter les infections bactériennes sévères, elles peuvent être naturelles extraites de cultures de *Bacillus* ou *Streptomyces* ou bien issus des produits semi-synthétiques .

Ces antibiotiques sont mal digérés dans la circulation sanguine lors d'une administration orale, ils sont généralement injectés par voie parentérale (soit par une injection sous-cutanée ou intramusculaire). Selon leur structure chimique de base, on distingue trois classes d'aminosides : Streptomine, Désoxystreptomine, Streptidine.

Les aminosides sont des molécules poly-cationiques [124] composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine (-NH₂), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino → amine, glycoside → sucre). La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun, constitué de 2-désoxystreptomine et de glucosamine (**figure 18**) .

Les aminoglycosides sont caractérisés par une activité optimale en PH alcalin , leur poids moléculaire varie de 500 à 800 kd, ce qui les rendent facilement dialysables, ils sont généralement thermostables et peuvent être entretenus pendant des mois à des températures ambiantes.

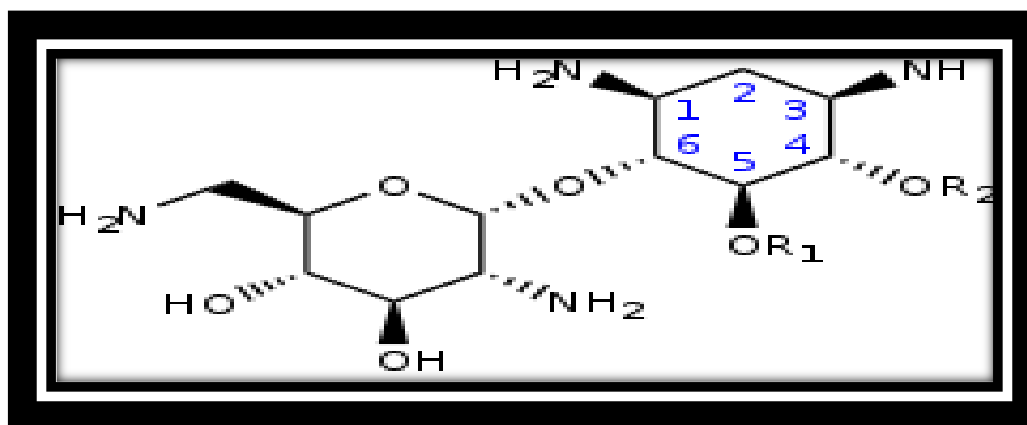


Figure 18 . La structure chimique de l'aminoside

. Mode d'action des aminosides

Les aminosides se caractérisent par un effet bactéricide qui touche principalement les bactéries à Gram négatif ainsi que certains mycoplasmes et mycobactéries, leur principale cible est le ribosome bactérien. Après pénétration à travers la paroi bactérienne, ils interfèrent avec la sous unité ribosomale 30S afin d'arrêter la synthèse protéiques , la traduction va également subir l'effet de cette fixation on donnant naissance à des protéines anormales, ces derniers vont induire plusieurs erreurs de lectures du code génétique et guidera la cellule vers la mort. Leur mécanisme d'action est assez complexe, mais peut être résumé en trois étapes principales :

. **La première étape : la pénétration à travers la paroi bactérienne :** cette pénétration se fait par passage passif et rapide par le biais d'une fixation sur des récepteurs non spécifiques chargés négativement. On aura un passage des liposaccharides externes de la paroi puis transport passif à travers la paroi bactérienne via des porines. Dans le cas des bactéries à Gram négatif comme : *Acinetobacter baumannii* , cette fixation est suivie d'une diffusion à travers le peptidoglycane.

. **La deuxième étape : la phase lente de transport à travers la membrane cytoplasmique :** ce transport est dépendant d'une quinone de la chaîne respiratoire. C'est un transport oxygène-dépendant. Cette quinone inexistante chez les anaérobies stricts rend ces germes insensibles aux aminosides.

. **La troisième étape : fixation progressive sur les ribosomes :** cette fixation ribosomale concerne surtout les sous-unités 30S et 50S, elle engendre une perturbation de la synthèse des protéines membranaires, ce qui a pour conséquence une élévation de la perméabilité et donc de la concentration intracellulaire, ce qui induit des erreurs d'initiation de la synthèse protéique et donc

une inhibition de la traduction. On a également des erreurs de lecture des acides ribonucléiques messagers (ARNm), ce qui conduit à la formation de protéines anormales.

Les ribosomes bactériens ne sont pas la seule cible des aminoglycosides, ses derniers peuvent également cibler d'autres constituants de la cellule bactérienne et lui causerons plusieurs dommages tels que :

- Changements au niveau du transport des électrons
- Désorganisation de la membrane bactérienne
- Dégradation non spécifique de certain acide ribonucléique(ARN)
- Altération de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

3.4. Les Quinolones et les Fluoroquinolones

Les quinolones sont des composés de synthèse à spectre large et avec une forte activité antibactérienne. La nomenclature est dérivée de la structure quinoléique de leur noyau. [125]
(Figure 19)

Le développement de cette famille d'antibiotiques a donné naissance à trois générations principales :

- La 1^{ère} génération englobe l'acide nalidixique et l'acide pipémidique qui agissent souvent sur les Gram négatif et plus précisément sur les entérobactéries causales des infections urinaires chez les adultes.
- La 2^{ème} génération des Fluoroquinolones englobe : La ciprofloxacine, la norfloxacine, le péfloxacine, l'Ofloxacine ...etc , elles se caractérisent par un spectre étendu et une distribution plus large et agissent sur les staphylocoques rencontrés dans les infections intestinales, ostéoarticulaires et parfois lors des infections urinaires.
- Les quinolones de 3^{ème} génération à spectre étendu sont constituées de deux principaux antibiotiques : les Lévofloxacines et les Moxifloxacines qui ont une activité accrue sur les pneumocoques et les streptocoques.

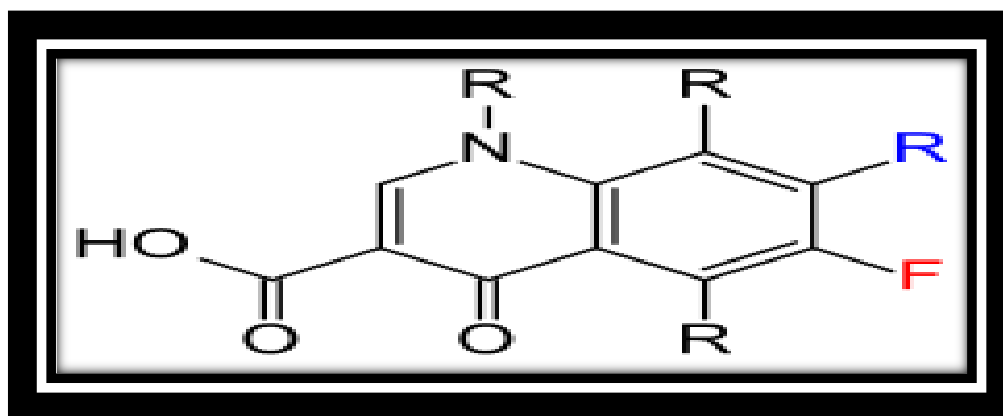


Figure 19. La structure chimique de quinolone.

. Mode d'action des Quinolones et Fluoroquinolones

Tout d'abord, les quinolones s'infiltreront à l'intérieur de la cellule bactérienne, puis interféreront avec deux enzymes principaux : l'ADN topo isomérase IV et II (la gyrase), cette dernière est une enzyme qui indispensable à la transcription de l'ADN chromosomal et contrôle le repliement et l'enroulement en super hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN) durant sa réplication. Les antibiotiques de cette famille se fixent sur le complexe ADN-gyrase et inhibent de façon sélective son activité enzymatique, Cela donnera naissance à un enchevêtrement au niveau de la double hélice d'ADN durant la réplication des chromosomes bactériens et guidera la cellule vers la mort assurée.

3.5. Les Rifamycines

Sont une classe très célèbre d'antibiotique antibactérien, d'origines naturelles ou hémisynthétiques. Ils possèdent une structure de type ansamycine à noyau dérivé du naphthalène (de nature naphthoquinonique ou naphthohydroquinonique), cela a permis de les intégrer dans la famille des ansamycines. **(Figure 20) [126]**

En 1957, une souche d'actinobactérie nommée *Amycolatopsis rifamycinica* (Précédemment nommée *Streptomyces mediterranei*, puis *Nocardia mediterranei*, puis *Amycolatopsis mediterranei*) a été isolée à partir d'un échantillon de sol provenant de la région de Saint-Raphaël sur la Côte d'Azur, Les premières rifamycines ont été isolées la même année suite à une série de fermentation sur cette bactérie au laboratoire Le petit à Milan par les deux chercheurs italiens : Piero Sensi et Maria Teresa Timbal, en collaboration avec Pinhas Margalith. Cela a donné naissance à 5 types de rifamycines d'origine naturel (rifamycines A, B, C, D, E) et 3 autres types

obtenus après plusieurs études sur la rifamycine B naturelle : O et les rifamycines S et SV qui sont d'importantes matières premières pour l'obtention de rifamycines hémisynthétiques : rifabutine, rifapentine ainsi que la rifampicine.

La rifampicine est un bactéricide à large spectre antibactérien du groupe des rifamycines semi synthétiques, généralement administrer par voie orale ou par injection intraveineuse et utiliser lors des infections à streptocoque et staphylocoque, les bactéries à croissance intracellulaire telles que les mycobactéries et parfois très efficace contre quelques bactérie à Gram – comme : *Acinetobacter baumannii*. Cet antibiotique peut s'associer avec d'autres types d'antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes graves (les brucelloses en association avec les cyclines, les légionelloses en association avec un macrolide ou fluoroquinolone) .

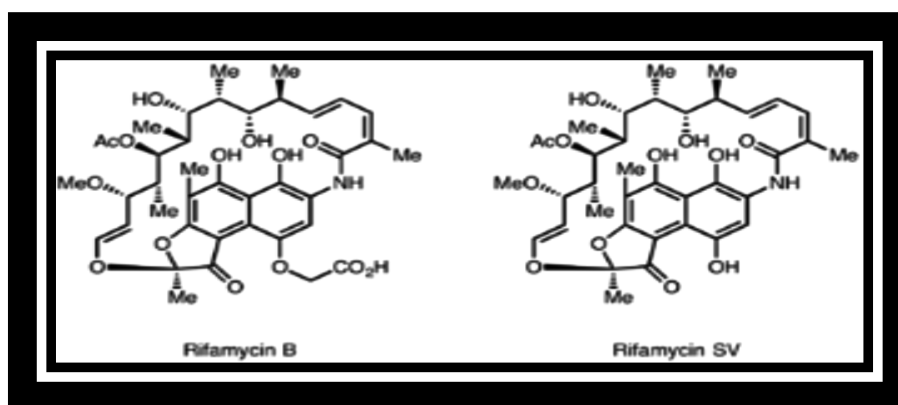


Figure 20 . La structure chimique de la rifamycine .

. Mode d'action des Rifamycines

L'activité antibactérienne de la rifampicine repose principalement sur l'inhibition de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) en acide ribonucléique messager (ARNm), ces antibiotiques présentent une haute affinité pour l'acide ribonucléique polymérase procaryotique (ARNp) et donc ils interfèrent avec eux en ciblant un site adjacent au centre actif l'ARN polymérase consacré à la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN), cette fixation provoquera l'apparition d'un complexe entre l'antibiotique et l'enzyme ARN poly, Celle-ci comporte des sous unités : deux sous-unités une alpha établissant le contact avec les facteurs de transcriptions de l'acide désoxyribonucléique (ADN) une sous-unité Béta' liant l'acide désoxyribonucléique (ADN), une sous-unité Béta constituant le site actif proprement-dit et un facteur sigma n'intervenant que dans l'initiation de la transcription. La rifampicine s'attache par des

interactions hydrophobes au niveau de son "anse" à la sous unité Béta, bloquant la transcription de l'ADN en ARNm et entraînant ainsi une réduction de la synthèse protéique suivi d'un arrêt de la croissance bactérienne . Par contre si la rifamycine se lie à l'enzyme après le début de la polymérisation, celle-ci se poursuit normalement sans aucun blocage. [127]

3.6. Les Polymyxines

Les polymyxines sont des antibiotiques bactéricides qui agissent contre les entérobactéries quelques bacilles à Gram négatif, ils sont multipeptidiques et commercialisées depuis plusieurs années, généralement extraits des bactéries du genre *Bacillus* (*Paenibacillus polymyxa*).

L'étude approfondie de cette famille d'antibiotique a mené à l'identification de cinq classes chimiques : A, B, C, D et E, dont deux composés seulement sont employés lors d'une antibiothérapie : la polymyxine B et la polymyxine E (ou la colistine), actuellement leur usage reste phénoménale du fait de leur toxicité rénale et d'accidents neurologiques . Le développement significatif des mécanismes de résistance chez la plupart des bactéries notamment chez les bacilles à gram négatif tel que *Acinetobacter baumannii* et l'absence de nouvelles molécules efficaces sur cette dernière a favorisé la renaissance de ces antibiotiques. (Figure 21)

Ces molécules sont volumineuses avec une masse moléculaire d'environ 1200Da. Ils sont des polypeptides cationiques composés d'un cycle de sept acides aminés et d'une chaîne latérale tripeptidique sur laquelle est attaché de manière covalente à un acide gras.

La structure chimique de ces antibiotiques leur offre à la fois la propriété hydrophile grâce aux groupements amines libres des acides L-2,4-iaminobutyriques, ainsi qu'une propriété lipophile issue de leur acide gras et les acides aminés en position 6 et 7 du cycle heptapeptidique).

La polymyxine B se distingue de la colistine par un seul acide aminé en 6^{ème} position, où la D-phénylalanine de la polymyxine B est remplacée par une D-leucine chez la polymyxine E. Leur activité antibactérienne in vitro est semblable mais elles sont administrées sous deux formes différentes par voie parentérale. La polymyxine B est administrée directement sous forme active, contrairement à la colistine qui est administrée sous forme de prodrogue (colistiméthate sodique) et nécessite donc d'être transformée in vivo en métabolite actif.

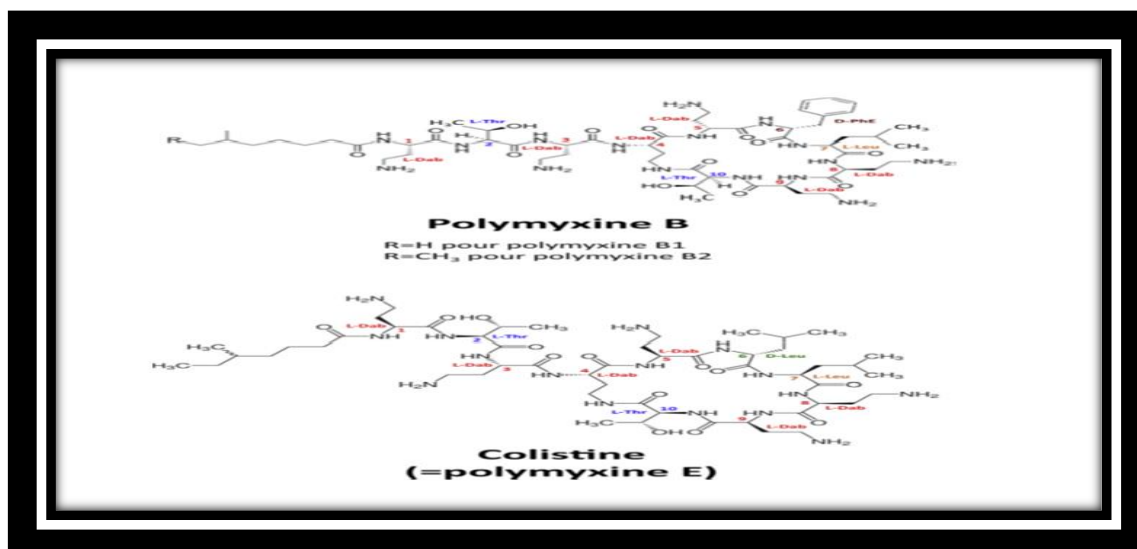


Figure 21. La structure chimique de la polymyxine B et de la colistine.

. Mode d'action des Polymyxines

Les polymyxines exercent leur effet bactéricide au niveau des lipopolysaccharides (LPS) bactériens selon trois modes d'action principaux :

3.6.1. Une lyse des membranes bactérienne

Le lipopolysaccharide (LPS) est constitué de trois domaines : le lipide A situé dans la membrane externe de la bactérie ; une partie centrale oligosaccharidique ; une chaîne polysaccharidique formant l'antigène O.

Le lipide A joue un rôle essentiel lors de l'action des polymyxines. En effet, les chaînes d'acides gras du lipide A permettent l'adsorption des polymyxines dans la membrane externe de la bactérie. De plus, grâce à sa charge négative le lipide A interfère avec des cations divalents chargés positivement (Ca²⁺ et Mg²⁺) et présents à la surface de la membrane externe. Ses cations divalents forment alors des ponts entre les molécules de lipopolysaccharides permettant ainsi la stabilisation globale de la membrane externe.

Une interaction électrostatique a lieu dans un premier temps entre le LPS, chargé négativement et le polypeptide antimicrobien chargé positivement. Les polymyxines sont donc capables de faire bouger leur cations de leur site de liaison afin de fragiliser la structure de la membrane externe. Par la suite, les polymyxines s'insèrent dans la membrane externe auprès du lipide A via leur chaîne d'acides gras N-terminale. Les brèches ainsi formées permettent le passage de molécules

hydrophobes, de petites protéines et facilitent également l'insertion d'autres molécules de polymyxines. Éventuellement, Les polymyxines sont alors capables de détruire la membrane cytoplasmique bactérienne, induisant une lyse bactérienne responsable de l'effet bactéricide de ses molécules antibiotiques.

3.6.2. Contact vésicule-vésicule

La membrane externe est composée d'une double couche, une interne uniquement phospholipidique et l'autre externe avec essentiellement le LPS, des protéines et des lipoprotéines. Après avoir franchi la membrane externe, les polymyxines se retrouvent dans l'espace inter-membranaire où elles sont capables de se lier aux phospholipides anioniques composant à la fois le feuillet interne de la membrane externe et le feuillet externe de la membrane interne de la bactérie (ou membrane cytoplasmique). L'échange de lipides entre les deux membranes (externe et interne) conduit vers une perte de spécificité dans la composition des membranes, ceci aboutirait à un déséquilibre osmotique responsable de la lyse bactérienne.

3.6.3. Formation de radicaux libres

Il a été récemment démontré que les polymyxines pouvaient induire la mort de la bactérie via l'accumulation de radicaux hydroxyles (OH). En effet, les polymyxines sont habiles d'induire un stress oxydatif entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) tels que des ions superoxydes (O_2^-), du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des radicaux hydroxyles (OH). Les ions O_2^- seraient produits lors de la traversée de la membrane externe et interne par la molécule de polymyxine, avant d'être transformés en H_2O_2 par le superoxyde dismutase (SOD) de la bactérie. Le H_2O_2 oxyde alors les ions ferreux (Fe^{2+}) en ions ferriques (Fe^{3+}) selon la réaction de Fenton, induisant la formation de radicaux OH. Des taux élevés d'OH sont alors responsables de cassures au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et même l'oxydation des protéines et de lipides aboutissant à la mort de la bactérie.

3.7. Les cyclines

Les cyclines ou tétracyclines sont une famille d'antibiotique à effet bactériostatique qui se caractérise par un spectre large et commun. Elles sont dotées d'un bon pouvoir de diffusion tissulaire et cellulaire afin d'agir sur certains micro-organismes à développement intracellulaire tel que *Acinetobacter baumannii*. Elles peuvent pénétrer les cellules eucaryotes mais sont

principalement utilisées pour cibler les bactéries à Gram négatif et positif (les *tréponèmes*, les *Borrelia*, les *rickettsies*...etc.) et divers anaérobies comme : *Mycoplasma pneumoniae* et les *chlamydiae*. [128]

Selon leur temps de demi-vie, on distingue deux générations différentes de tétracyclines : ceux de la 1^{er} génération comprennent : les chlorotétracyclines et oxytétracyclines , ces deux molécules sont commercialisées uniquement sous forme de pommade lors d'une antibiothérapie locale, ophtalmique ou dermatologique , l'oxytétracycline est également commercialisée en association sous forme de poudre auriculaire. La 2^{ème} génération englobent : doxycycline, lymécycline, méthylèncycline (ou métacycline), minocycline. (Figure 22)

Ces antibiotiques sont indiqués dans diverses maladies infectieuses, notamment les infections des voies respiratoires et les infections génitales telle que : (les urétrites, salpingites, orchio-épididymites, prostatites, anorectites) et dans le traitement de l'acné vulgaire (souvent pendant plusieurs mois) et elles peuvent causer l'apparition des taches jaunes sur les dents. Les cyclines sont aussi contre-indiquées dans l'usage avec de l'isotrétinoïne qui peut provoquer parfois une hypertension intracrânienne et la création de complexe non-résorbable avec le calcium .

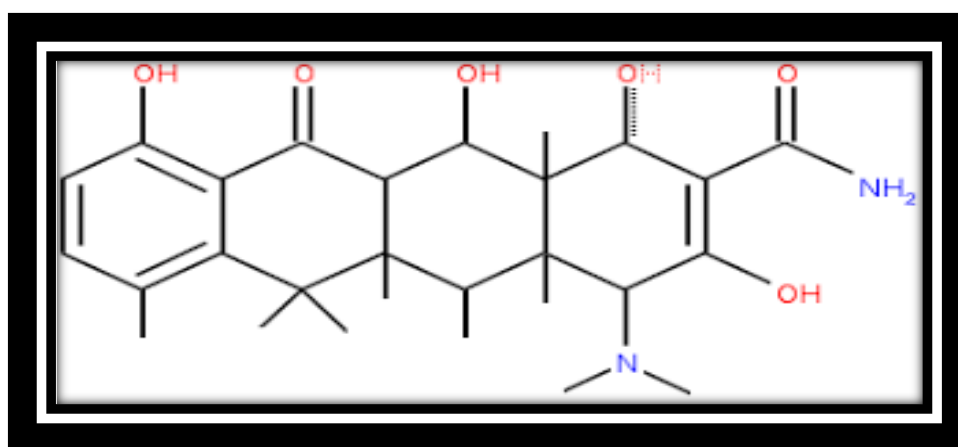


Figure 22. La structure chimique de la cycline.

. Mode d'action des cyclines

Tout d'abord, les tétracyclines traversent la paroi bactérienne soit en empruntant la voie des porines (pour les molécules hydrophiles) ou par diffusion à travers la couche de phospholipides (pour les molécules lipophiles). Le passage de la membrane cytoplasmique nécessite un transport

actif. Puis elles se fixent sur la sous-unité 30S des ribosomes où se situe le centre de décodage de l'ARN messager. Cette liaison empêche la fixation de l' amino-acyl-ARNt sur le site constitué par le complexe ARNm-ribosome et donc la formation de l'interaction entre le codon et l'anticodon. Cela provoquera par la suite un blocage de la lecture du message génétique et causera une inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique qui conduit enfin à un risque de récurrence.

Tableau 4. Classification des antibiotiques actifs sur *Acinetobacter baumannii* [136]

Antibiotiques	Familles	Mode d'action
Ticarcilline	bêtalactamines Carboxypenicillines	Les bêtalactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne
Aztréonam	Monobactames	
Imipénème	bêtalactamines Carbapénèmes	
Céftazidime	bêtalactamines Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	
Gentamycine	Aminosides	Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides
Amikacine	Aminosides	
Colistine	Polymyxine	Agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie.
Ciprofloxacine	Quinolone de 2 ^{ème} génération ou fluoroquinolones	inhibe la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe (ADN-ADN gyrase) en empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien

4. Notion de l'antibiogramme

L'antibiogramme est un examen de laboratoire visant à déterminer la sensibilité d'une bactérie envers différents antibiotiques. En effet, Il n'est pas toujours évident de trouver l'antibiotique adéquat pour traiter une souche bactérienne bien précise, car plusieurs bactéries ont pu développer des mécanismes qui leur permettent de résister à plusieurs antibiotiques. En mettant en contact des bactéries prélevées d'un malade avec plusieurs antibiotiques, l'antibiogramme permet de visualiser et de déterminer les produits qui inhibent la croissance bactérienne et qui seront efficaces pour traiter l'infection. **(Figure 24)**

La plupart du temps, pour traiter une infection bactérienne, le médecin prescrit un antibiotique de façon empirique, en choisissant celui dont l'efficacité lui paraît la plus probable. L'antibiogramme est toutefois efficace dans plusieurs cas afin de choisir de façon plus judicieuse l'antibiotique, il est particulièrement réalisé : en cas d'infections graves ou suite à un échec thérapeutique avec un premier antibiotique, lors d'une infection nosocomiale ou bien une infection chez une personne immunodéprimée et même dans certaines infections graves où on sait que le taux de résistance aux antibiotiques est élevé . [135]

La réalisation d'un antibiogramme nécessite un prélèvement bactérien à partir du lit du patient, le prélèvement s'effectuera de différentes manières selon le site d'infection (pulmonaire, sanguin, urinaire, etc.), puis sera envoyé au laboratoire d'analyse le plus vite possible.

Il existe plusieurs techniques pour avoir un antibiogramme. Le plus souvent, les bactéries sont « ensemencées » à la surface d'une boîte de Pétri, sur un milieu gélifié, et des disques imprégnés d'une dose connue de différents antibiotiques sont déposés à la surface de la gélose. Si l'antibiotique est inefficace, les bactéries pourront tout de même croître et on pourra mesurer la taille de leur colonie. Par contre, si l'antibiotique est efficace, on apercevra à la surface du disque des « zones d'inhibition » avec des diamètres qui diffèrent selon la sensibilité ou la résistance de la bactérie envers chaque antibiotique, généralement le résultat d'un antibiogramme est obtenu après 24 heures du prélèvement.

L'antibiogramme permet également de faire la différence entre : une souche de bactérie résistante à l'antibiotique , donc ce dernier sera inefficace sur le patient ,par contre si la souche

bactérienne est sensible à tel ou tel antibiotique cette molécule sera prescrite par le médecin pour traiter l'infection bactérienne bien sûr en suivant des doses et une durée de traitement bien précis .

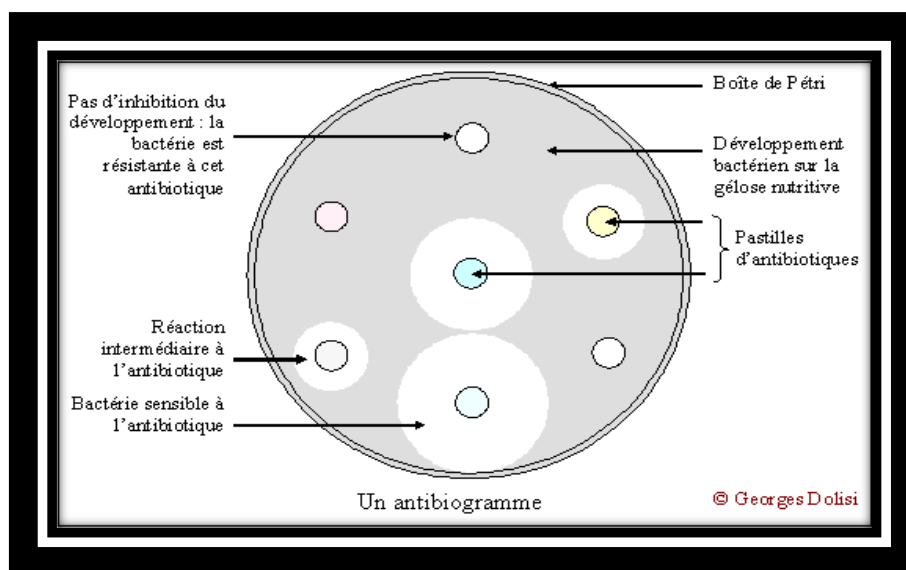


Figure 24. La lecture d'un antibiogramme.

5. La sensibilité d'*A.baumannii* aux antibiotiques

Dans un premier temps, l'espèce *Acinetobacter baumannii* était sensible à la plupart des antibiotiques normalement actifs sur la majorité des bacilles à Gram négatif [129]. Depuis une trentaine d'années, la résistance de cette bactérie aux antibiotiques n'a cessé d'augmenter et des épidémies intrahospitalier sont apparues suite à l'affleurement de souches multirésistantes de cette espèce [130].

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées au niveau de la plupart des hôpitaux en Algérie indique une résistance complète à la ticarcilline, la pipéracilline, l'association ticarcilline+acide clavulanique, et touche même les céphalosporines de 3ème génération (**Figure 23**). *Acinetobacter baumannii* possède naturellement une Béta-lactamase de type céphalosporinase : AmpC et une Béta-lactamase de classe D ou oxacillinase qui a une action sur quelques Béta-lactamines y compris l'imipénème et le méropénème dans une moindre mesure [131]. En 2014, une étude a montré des taux de résistance de 50,6%, 54% et 49,4% durant les années 2009, 2010 et 2011 respectivement à l'ouest Algérien (Tlemcen, Oran, Sidi bel Abbès).

En effet, la résistance de cette espèce aux carbapénèmes a abrégé de façon inquiétante ces

dernières décennies et plusieurs mécanismes responsables de celle-ci ont été décrits : la Production de carbapénèmase, la réduction de la perméabilité membranaire et l'altération des protéines liant les pénicillines (PLP).

L'usage excessif et non contrôlé de cette classe d'antibiotiques dans les services hospitaliers y a également contribué, une étude menée par Hassaine et al (2009) sur la consommation des antibiotiques au CHU de Tlemcen a montré que le service de réanimation était le service le plus consommateur de l'imipénème avec 183 Dose définie journalière /1000jours d'hospitalisation en 2007 et 165DDJ/1000JH en 2008.

La résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* vis-à-vis de l'amikacine et la gentamycine reste élevée avec des taux respectifs de 87% et 83%. Cependant, la tobramycine reste plus ou moins active avec un taux de résistance de 33%. Depuis 1980, la résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux aminosides, a connu une augmentation très rapide et brutale, cela peut être lié à la prescription empirique et non contrôlée de cette molécule [132].

En 2008, le service de réanimation du CHU de Tlemcen est devenu le premier consommateur des aminosides avec 133DDJ/1000JH, alors qu'il occupait la 2ème place en 2007 [133].

La résistance à la triméthoprim-sulfaméthoxazole, aux tétracyclines et à la Ciprofloxacine reste élevée avec respectivement des taux de 100%, 96% et 94%. En 2008, le service de réanimation du CHU de Tlemcen est devenu le premier consommateur des aminosides avec 133DDJ/1000JH, alors qu'il occupait la 2ème place en 2007 [133]. En effet, aucune souche d'*A. baumannii* isolée au sein du service de réanimation du CHU de Tlemcen présente de résistance à la colistine. Ces résultats semblent encourageants et en accord avec plusieurs études qui ont prouvé l'efficacité de l'utilisation de la colistine en monothérapie. De fait, au cours d'une méningite à *Acinetobacter baumannii*, la colistine par voie veineuse a été administrée avec succès par Jiminez *et al.*, (2000). Cependant, l'émergence de souches résistantes à cette molécule est actuellement documentée avec plus de 3,2% de souches résistantes [134].

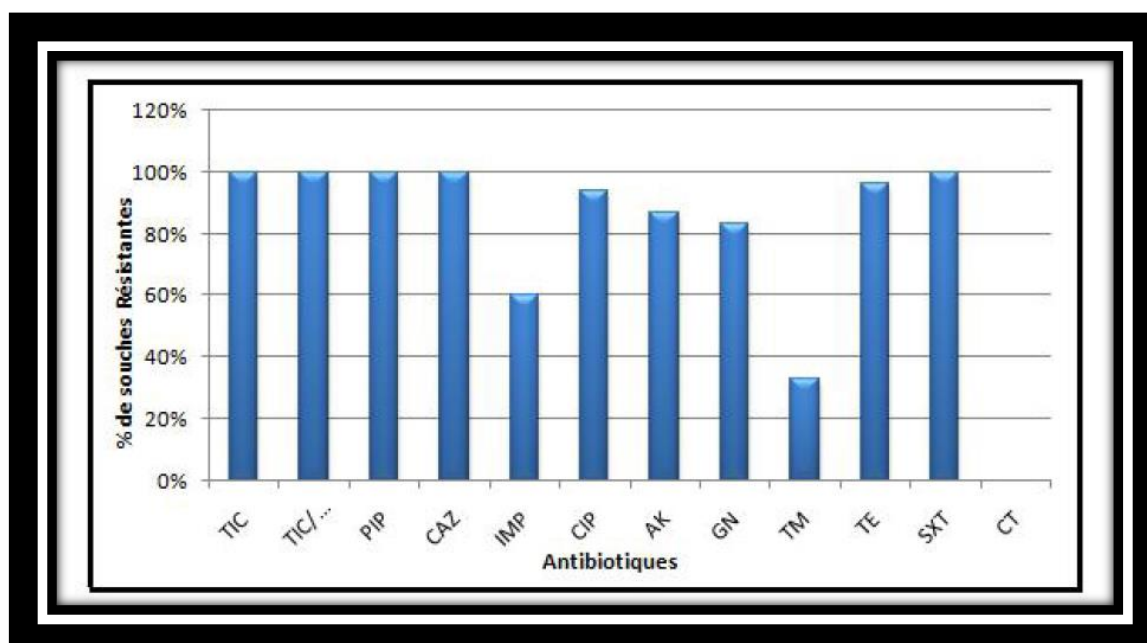


Figure 23. Le taux de résistance aux antibiotiques des isolats d'*Acinetobacter baumannii*.

En 2012, *A. baumannii* occupait la 25^{ème} position des microorganismes isolés d'infections nosocomiales en France avec une faible proportion 0,6 %, soit une prévalence de 0,02 infections pour 100 patients, c'est-à-dire 30 fois inférieures aux infections liées à *S. aureus*. Cependant, le pourcentage de résistance d'*A.baumannii* aux carbapénèmes était de 9,2% dans l'enquête de prévalence des infections nosocomiales de 2006 contre 14,5% en 2012, soit une augmentation de 57,9%. D'autre part, les informations issues des signalements externes indiquent une augmentation considérable du nombre de signalements d'infections à *A. baumannii* résistants à l'imipénème, souvent associés à des épidémies difficiles à maîtriser [136].

En 2017, l'OMS a classé *A.baumannii* dans le top trois des pathogènes prioritaires critiques pour l'antibiorésistance. En effet, *A.baumannii* fait partie des BGN qui peuvent présenter en routine un phénotype de résistance XDR , défini comme résistance à tous les antibiotiques disponibles à l'exception de quelques-uns connus pour être moins efficaces ou plus toxiques que les antibiotiques de première ligne .

La connaissance scientifique d'*A.baumannii* est moins importante que pour d'autres germes opportunistes comme *P. aeruginosa*, comme en témoigne le nombre de résultats obtenus en lançant une recherche dans la base de données Pubmed (29 sept 2017) (**Figure 25**). Cependant, le nombre de citations dans Pubmed lorsque l'on recherche *A. baumannii* augmente constamment et

rapidement depuis l'année 2000, cela prouve à quel point la communauté scientifique et médicale s'intéressent à ce pathogène vu l'évolution rapide et continue de sa résistance à la majorité des antibiotiques, comme le montre le graphique ci-dessous [137].

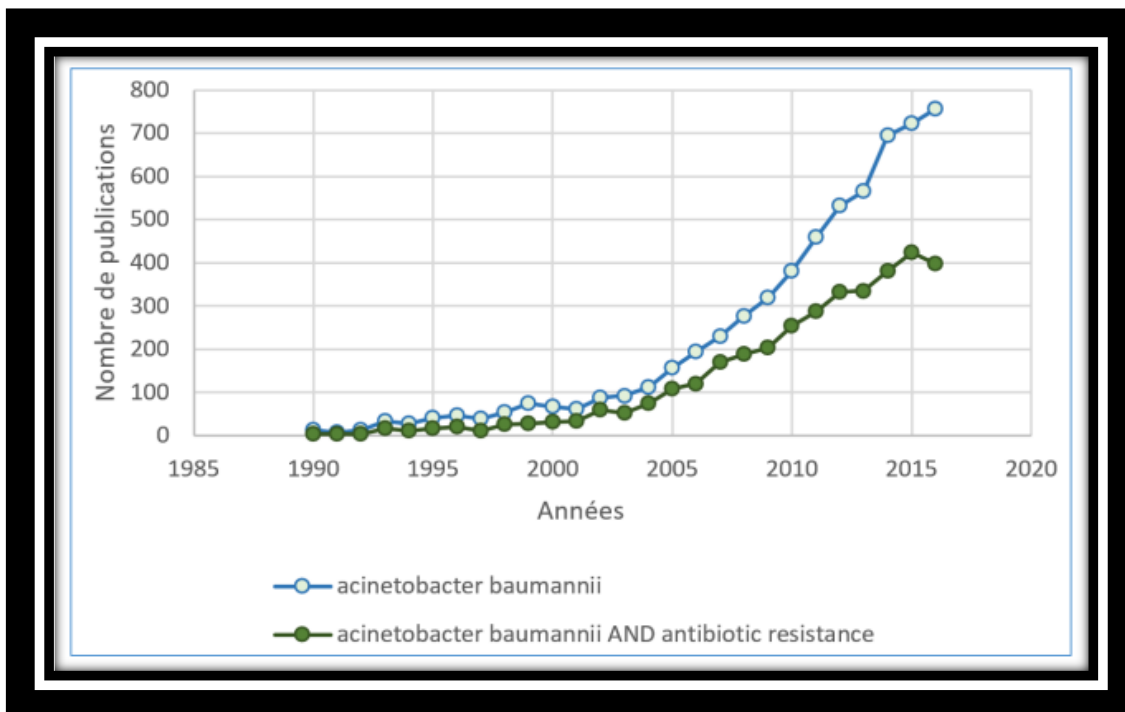


Figure 25. Nombre de publications trouvées dans Pubmed entre 1990 et 2016 en utilisant *Acinetobacter baumannii* (la courbe bleu) et la résistance de *A.baumannii* aux antibiotiques (la courbe verte) .

: multi-résistants aux Etats-Unis. Ces proportions de résistance sont même plus élevés, ils varient de 77 % à 87 % en Asie, en Afrique, Amérique Latine et supérieurs à 93% en Europe (**Figure 26**) et Moyen Orient [138, 139 ,140].

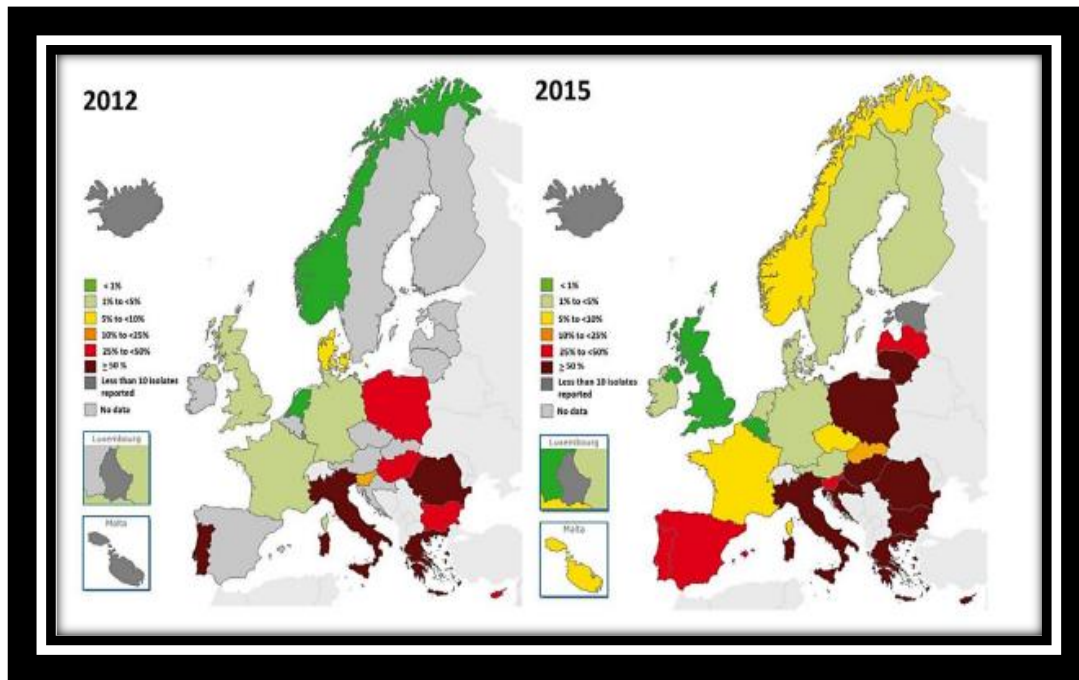
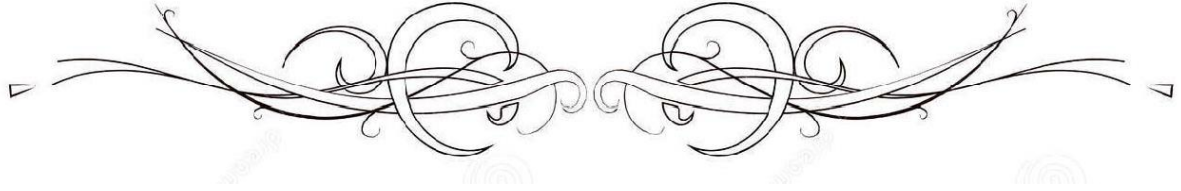


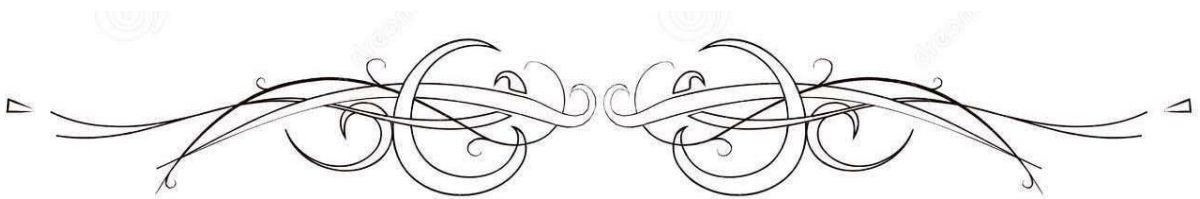
Figure 26. Proportion des isolats invasifs d'*Acinetobacter* spp résistants aux fluoroquinolones, aminosides et carbapénèmes en Europe en 2012 à gauche et 2015 à droite.



CHAPITRE III

L'antibiorésistance chez l'espèce

Acinetobacter baumannii



CHAPITRE III. L'antibiorésistance chez l'espèce *Acinetobacter baumannii*

1. Définition de l'antibiorésistance

Après la seconde guerre mondiale, les antibiotiques deviennent de moins en moins efficaces lors du traitement de la plupart des germes pathogènes, cela revient à l'usage abusif et non contrôlé des antibiotiques (traitement trop court ou trop long, doses inadaptées) tant chez l'homme que l'animal. Ceci a favorisé l'apparition de nombreuses souches capables de développer des mécanismes de résistance à plusieurs antibiotiques (la multirésistance).

On dit qu'une souche bactérienne est résistante à un antibiotique donné lorsque la modification de son capital génétique lui permet de supporter une dose d'antibiotique plus élevée que celle obtenue *in vivo* sans atteindre des doses toxiques. La résistance aux antibiotiques peut être de deux types : la résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) et la résistance acquise.

Aujourd'hui, le genre *Acinetobacter* représente un modèle d'adaptation particulièrement efficace en terme d'antibiorésistance. En l'espace de 40 ans, *Acinetobacter*, principalement représenté par l'espèce *A.baumannii* est passée d'une bactérie sans grand intérêt en infectiologie en raison de sa faible pathogénéicité et sensibilité à la plupart des antibiotiques commercialisés à cette époque à celui de bactérie multi-résistante aux antibiotiques. [141]

1.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne capables de résister à un antibiotique précis de manière innée. Sur le plan moléculaire, cette résistance est dite chromosomique qui englobe des gènes de résistance naturelle généralement issus du chromosome bactérien, ce caractère permanent est hérité aux cellules filles lors de la réplication bactérienne.

Le genre *Acinetobacter* est naturellement résistant aux Aminopénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, à l'Ertapénème, à la fosfomycine, au Triméthoprime, et aux furanes [142]. *Acinetobacter baumannii* possède plusieurs céphalosporinases qui permettent d'hydrolyser les aminopénicillines, et les céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Outre ces céphalosporinases, *A.baumannii* est dotée d'un gène codant une enzyme appelée : Oxacillinase chromosomique naturelle OXA-51 utilisée comme marqueur d'identification de l'espèce [143]. Il existe des variants d'OXA-51 comme OXA-69 et OXA-66 qui sont les plus similaires et

spécifiques à cette espèce. Le rôle de ces enzymes dans l'expression de la résistance aux antibiotiques est inexistant.

Comme *P. aeruginosa*, *A. baumannii* dispose d'un nombre de porines inférieur à celles retrouvées chez *E. coli* et de ce fait, présente une imperméabilité naturelle aux molécules hydrophiles.

1.2. La résistance acquise

Ce type ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne. L'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance résulte soit d'une mutation dans un gène chromosomique dont elle présente certaines caractéristiques (ponctualité, spécificité, spontanéité, rareté, indépendance et transmissibilité) qui lui permettent de contourner l'effet nocif de l'antibiotique, ce phénomène ne concerne qu'un ou une famille d'antibiotiques à la fois. Soit l'assimilation d'un gène de résistance par le biais des éléments génétiques extra chromosomique (transposons, plasmides, ou intégrons) grâce aux systèmes de transfert horizontaux (conjugaison, transformation et transduction), il s'agit du mécanisme de résistance le plus répandu et le plus préoccupant car il peut parallèlement concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques[144].

2. Les mécanismes de résistance

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes qui ont pour but d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible (**Figure 27**) :

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

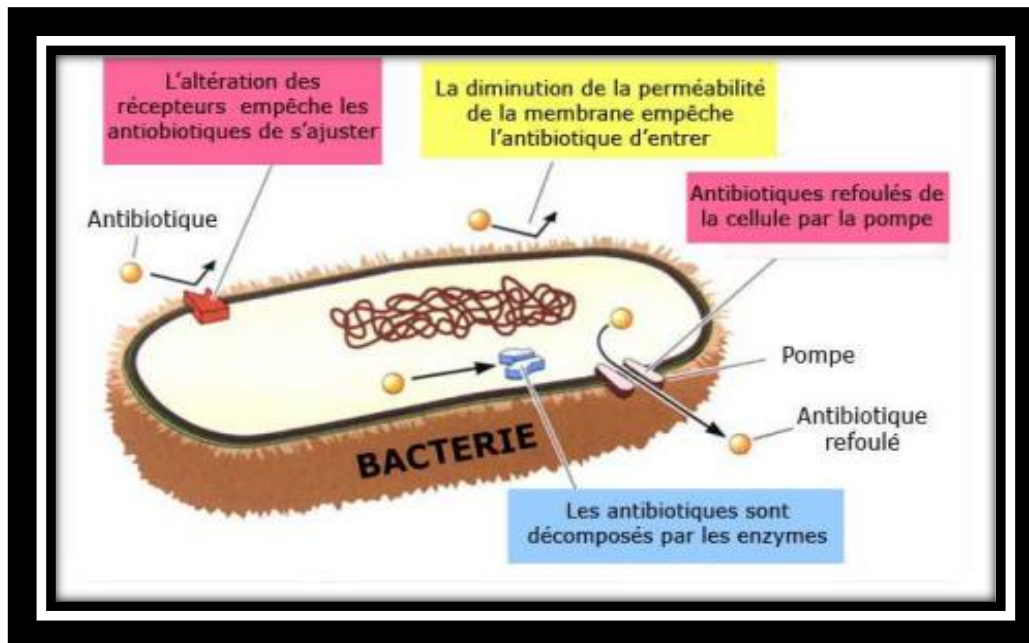


Figure 27. Mécanismes de résistance aux antibiotiques [145]

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal. [146]

2.1. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques déterminés chez *A.baumannii*

La propagation des souches multirésistantes d'*A.baumannii* à plusieurs familles d'antibiotiques revient à leur rapidité d'assembler des mécanismes de résistance et leur capacité d'adapter des échanges génétiques. La résistance affecte plusieurs classes d'antibiotiques : aminosides, carbapénèmes, polymyxines et les bêta-lactamines à large spectre. A l'heure actuelle, certaines souches d'*A.baumannii* sont presque devenues résistantes à tous les antibiotiques à présent disponibles.

2.1.1. Résistance aux Bêta-lactamines

La résistance d'*A.baumannii* aux bêta-lactamines est due à la production de Pénicillinases, cette dernière a été consignée dès le début des années 1980 avec l'identification de la pénicillinase (TEM-1, TEM-2 et CARB-5) chez *A.baumannii*. Ces enzymes assurent une résistance aux pénicillines à large spectre (Pipéracilline et Ticarcilline) et sont bloquées par l'acide clavulanique et le tazobactam.

, le gène codant ces pénicillinases est de localisation plasmidique, ce qui permet sa dissémination chez d'autres espèces d'*Acinetobacter* mais aussi à des souches d'*E. coli* .

La résistance aux céphalosporines à spectre étendu est directement liée à la présence d'un élément en amont du codon d'initiation du gène *bla ampC*. De nombreux céphalosporinases permettent également d'hydrolyser la plupart des pénicillines, des céphalosporines et les inhibiteurs de Bêta-lactamases et cela lors d'une surexpression de céphalosporinase *AmpC*.

L'acquisition d'une Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est rare chez cette espèce mais dont certaines variantes peuvent conférer une résistance à toutes les Bêtalactamines, incluant les carbapénèmes . Les bêta – lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A ont également été identifiées chez *A.baumannii* , les plus classiques sont l'enzyme VEB-1 , PER-1 et PER-2,TEM-92 , TEM-116 et SHV-12 , puis plus récemment la CTX-M-15 reste la BLSE la plus répandue chez *A.baumannii* et responsable de bouffées épidémiques .

Chez *A.baumannii*, les bêta-lactamases exercent leur effet d'hydrolyse en trois principales étapes :

- Tout d'abord, une liaison non-covalente et réversible entre la β -lactamase et la β -lactamine. Puis, une rupture du noyau bêta -lactame se produise grâce à une acétylation covalente avec la sérine du site actif.
- Enfin, l'intervention d'une molécule d'eau permettant l'hydrolyse de l'acyl-enzyme afin de réactiver la bêta-lactamase et libérer la molécule d'antibiotique inactivée.

Chez *A.baumannii* la production de carbapénèmes reste le mécanisme de résistance aux carbapénèmes le plus répandu , ces enzymes responsables d'une résistance acquise aux carbapénèmes ont été déterminées dont les quatre classes moléculaires de bêta-lactamase. La classe A englobe différentes enzymes capables d'hydrolyser les carbapénèmes ont pu être identifiées chez *A.baumannii* , la GES-11 ou GES-14 ou encore des enzyme de type KPC qui comprennent plusieurs variants, ces derniers sont moins présentes chez les *Acinetobacter* en général .

2.1.2. Résistance aux aminosides

En 1995 et plus précisément en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis, l'isolement de 80% des souches d'*A. baumannii* a indiqué une résistance à au moins un des quatre principaux aminosides utilisés en pratique médicale (amikacine, tobramycine, , gentamicine, netilmicine), cette résistance aux aminosides est principalement due à l'appropriation d'éléments génétiquement mobiles tels que les intégrons , les plasmides et même de transposons responsables de la production d'enzymes modificatrices inactivant les aminosides .

Après plusieurs études sur *A.baumannii*, les chercheurs ont constaté que cette espèce possède trois types d'enzymes responsables de l'inactivation des aminosides : les aminosides acétyltransférases (AAC(3)-I et AAC(3)-II), les aminosides nucléotidyltransférases (ANT(2'') et ANT(3'')-I) et les aminosidephospho-transférases (APH(3')-I et APH(3')-V). (**Tableau 5**), les gènes codant pour ces enzymes sont présents sur des plasmides, des transposons ou des cassettes au sein d'intégrons afin de faciliter leur propagation. La résistance aux aminosides est également liée à l'expression du système d'efflux de type RND (Resistance Nodulation cell Division) AdeABC par *A.baumannii*, la kanamycine et la gentamycine sont eux aussi des substrats de la pompe AbeM [147]. Dernièrement, des méthylations de l'ARNr 16s par des méthylases codées par le gène ArmA et RmtA a été montré chez des souches d'*A.baumannii isolées* au Japon, en Corée et aux Etats-Unis. Ce mécanisme de résistance affecte la liaison d'aminoglycoside à son site et les protègent contre tous les aminosides cliniquement utiles. En Algérie, le premier cas de *A.baumannii* abrite la méthylase Arm A est décrit en 2014, associé au gène Ndm1 chez un patient hospitalisé à l'hôpital militaire du centre. La résistance aux aminosides est aussi associée à des mécanismes d'efflux impliquant la pompe AdeABC et la pompe AbeM de la famille MATE (Multidrug and toxic compound extrusion).

Tableau 5. Enzyme d'inactivation des aminosides présents les plus communes chez *A.baumannii* et substrats préférentiels.

Enzymes	Aminosides	Gentamicine (G)	Nétilmicine (N)	Amikacine (A)	Tobramycine (T)	Néomycine (Neo)	Isepamicine (I)
	Acétylases AAC(3)-I AAC(3)-II AAC(6')-Ia AAC(6')-II Adénylases ANT(2'')-I ANT(3'') :aadA Phosphorylases APH(3')-I APH(3')-VI Méthylase Arm A 16S RNA (rRNA) Rmt A		G				
		GTN					
		TNA					
		GTN					
			GT				
			Streptomycine, Spectinomycine				
				KNeo			
				KNeo AI			
				GTA			
					GTAN		

2.1.3. Résistance aux quinolones

La résistance d' *A.baumannii* aux quinolones est souvent le résultat des changements structuraux de la cible des quinolones que sont les topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV, dû à des mutations au niveau des gènes codant pour une sous-unité de l'ADN gyrase (gyr A) , ou pour une sous-unité de la topoisomérase IV , Par C. Ces modifications se traduisent en une faible affinité pour la liaison de la famille des quinolones pour le complexe enzyme-ADN.

Les systèmes d'efflux de type RND AdeABC, et AdeFGH contribuent également à la résistance aux quinolones chez *A.baumannii*. AdeFGH se trouve dans 99% des isolats cliniques et sa surexpression suite à des mutations dans le gène ade L situés en amont de AdeFGH est responsable d'une grande résistance au quinolones , Le système d'efflux de type MATE (AdeM) participe également à la résistance aux quinolones chez cette espèce .

2.1.4. Résistance à la colistine

Ces dernières années, la polymyxine B et la polymyxine E (colistine) sont utilisés uniquement lors d'une thérapie d'urgence à *A.baumannii*. La colistine interfère avec le lipide A des lipopolysaccharides (LPS), cela est principalement dus à l'ajout d'un résidu phosphoéthanolamine à la forme hepta- acylée du lipide A, éliminant les charges négatives avec une diminution de l'affinité entre LPS-polymyxines. Cette modification provoque une résistance acquise à la polymyxine. Un autre mécanisme par lequel *A.baumannii* développe une résistance est la perte complète du (LPS) initial résultant de mutations dans les gènes lpxA, lpxC, lpxD qui codent pour les enzymes catalysant les premières étapes de la synthèse.

2.1.5. Résistance à la rifamycine

L'expression d'un taux élevé de la résistance à la Rifampicine résulte des mutations chromosomiques conduisant à des modifications d'acides aminés dans le site actif.

La résistance transférable à la rifampicine liée au 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 sous forme d'intégron de classe 1 et en collaboration avec le gène blaVEB-1 de BLSE. Il a été pareillement identifié en association avec le gène BLSE de BLaPER-7 dans un intégron complexe de classe 1. La rifampicine est aussi un substrat du système d'efflux de type RND AdeIJK [148]. L'association colistine – rifampicine a montré une synergie de 100% face à la MDR d'*A.baumannii*.

2.1.6. Résistance aux tétracyclines

L'acquisition d'une résistance aux tétracyclines par le biais de plusieurs mécanismes de résistance, y compris l'efflux actif de l'antimicrobien médié par les protéines de résistance au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne avec un blocage de la liaison ribosomique et tétracycline. Chez *A.baumannii*, deux systèmes de résistances aux cyclines ont été mis en évidence : le 1^{er} est celui de la protection ribosomique, une protéine codée par le gène tetM protège le ribosome de l'effet des tétracyclines, doxycycline et minocycline. Le second système nommé système d'efflux Tet : tetA et tetB. tetB caractérise à la fois l'efflux à la tétracycline et la minocycline, par contre tetA ne guide que l'efflux de tetracycline.

La résistance intrinsèque à la tétracycline avait aussi une relation avec la surexpression des systèmes d'efflux de type RND AdeABC.

3. Le traitement

Le traitement des infections causées par *A.baumannii* devient progressivement compliqué et cause un vrai obstacle en thérapie hospitalière vue l'augmentation graduelle et rapide de la

résistance à la quasi-totalité des antibiotiques. Fréquemment, Les Carbapénèmes restent l'outil numéro un lors du traitement des infections à *A.baumannii*. L'antibiothérapie nécessite l'usage d'une Bêtalactamine (Ticarcilline, C3G, IMP) en association avec un aminoside ; si ce dernier est actif, présente une activité synergique et rapidement létale pour la bactérie on effectue une association avec une bêta-lactamine. Par contre, quand les aminosides sont inactifs, l'association peut se faire avec une Fluoroquinolone.

Grâce à son effet bactéricide, la Rifampicine demeure la plus active sur la majorité des souches d'*Acinetobacter*, y compris sur celles résistantes aux Carbapénèmes, mais elle sera toujours utilisée en association avec un autre antibiotique [149]. L'association Pipéracilline-Tazobactam , Ticarcilline-Acide clavulanique pourraient être une bonne solution pour le traitement des infections urinaires à *Acinetobacter baumannii* .

De nombreuses études ont prouvé que le sulbactam-ampicilline faisait partie des combinaisons les plus efficaces contre les infections nosocomiales et pneumonies causées par *A. baumannii* . Des études in vitro ont montré que le sulbactam améliorait son activité thérapeutique lorsqu'il était associé au céfépime, à l'imipénem, au méropénème, à l'amikacine, à la rifampine et à la ticarcilline-clavulanate. Temocin et al prouvent également l'activité synergique du sulbactam avec l'ampicilline et la céfopérazone.

La médication aux cyclines est une bonne option face aux souches d'*A.baumannii* résistantes aux carbapénèmes et aux sulbactames . La doxycycline et la minocycline sont toutes deux efficaces contre la pneumonie associée à la ventilation (PAV) causée par les souches(MDR) d'*A.baumannii*.

La thérapie à base de la colistine (polymyxine E) est souvent prescrite en dernier lieu pour éradiquer les souches multirésistantes chez les bactéries à Gram-négatives, plus précisément *A. baumannii* en association avec d'autres médicaments, tels que la colistine-rifampine, la colistine-méropénème, la colistine-minocycline, la colistine-carbapénème, la colistine-sulbactam et la colistine-teicoplanine. Des études in vitro ont démontré l'utilisation efficace de la polymyxine B en association avec certains antibiotiques afin de traiter les infections multirésistantes à *A. baumannii* ,prenant comme exemple l'association avec des carbapénèmes , la rifampicine et la tigécycline .

Tableau 6. Antibiotiques efficaces contre *A.baumannii* selon les groupes thérapeutiques et les souches isolées dans des scénarios cliniques spécifiques.

Antibiothérapie efficace	
Souches isolées dans des scénarios cliniques spécifiques	Souches résistantes aux carbapénèmes et aux sulbactames. Doxycycline ou minocycline, qui à son tour est plus efficace [130, 131, 132]
	Souches résistantes aux carbapénèmes. TMP-SMX [133]
	Souches MDR dans l'unité de soins intensifs. Tigécycline [134, 135].
Groupes thérapeutiques	Associations thérapeutiques synergiques avec le sulbactam, inhibiteur de la -lactamase. Sulbactam/céfépime, sulbactam/méropénème, sulbactam/amikacine, sulbactam/rifampine, sulbactam/ticarilline-clavulanate, sulbactam/ampicilline, sulbactam/colistine [136] et sulbactam/céfopérazone [137, 138].
	Associations thérapeutiques synergiques avec la polymyxine E (colistine). Colistine/carbapénème [136, 139, 140] colistine/minocycline [139], colistine/tigécycline [141, 142], colistine/rifampine [119, 139, 143], colistine/sulbactam [136], colistine/daptomycine [144], colistine/acide fusidique [139, 145] et colistine/teicoplanine [144, 146].
	Schéma thérapeutique de dernière intention. Polymyxine E (colistine) en association avec la rifampine ou la polymyxine B avec la tigécycline [119].
	Alternative contre l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. Phage Bq-C62 [147, 148].

4. Les méthodes d'identification

D'après les articles lus et les expériences scientifiques, primitives et récentes couramment réalisées pour le diagnostic d'espèce chez *Acinetobacter*, voici les principales techniques phénotypiques et moléculaires effectuées pour l'identification d'*A.baumannii* :

4.1. L'identification phénotypique

L'identification phénotypique au sein du genre *Acinetobacter* n'est pas toujours convaincante quelle que soient les méthodes utilisées car elles ne peuvent pas différencier les espèces du genre *Acinetobacter*. Les galeries biochimiques commercialisées API 20NE,

(**Figure 28**) RapID NF ou encore les systèmes automatisés Vitek 2 (**Figure 29**) utilisés dans la plupart des laboratoires de microbiologie cliniques ne sont pas efficaces pour la distinction des espèces du complexe *A.calcoaceticus- A.baumannii* qui sont de plus en plus difficiles à différencier phénotypiquement [150]. En 2009, une étude irlandaise publiée a montré que 75% des souches d'*Acinetobacter* étudiées ont été mal identifiées par Vitek 2.

Dernièrement, ces données ont été confirmés par une autre étude qui a établis une identification correcte au rang d'espèce pour seulement 35.9% des *Acinetobacter*. En galerie Api 20NE ou pour les automates type Vitek 2 (biomérieux), l'identification est facile pour toutes les souches d'acinetobacter au rang du genre mais pas celui de l'espèce. En galérie Api 20 E (**Figure30**), peu de caractères positifs (la positivité du glucose, du melibiose et de l'arabinose), majoritairement les tests biochimiques chez le genre *Acinetobacter* sont négatifs (nitrate réductase , LDC , ODC , H2S et l'indole) (**Figure 34**).

La spectrométrie de masse connue par Matrix assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) (**Figure 31**) est une technique protéomique apparue il y a quelques années et utilisée pour l'identification rapide des bactéries dans les laboratoires de microbiologie clinique. Cette méthode a pour principe l'identification des espèces bactériennes par analyse de leur composition en protéines notamment les protéines ribosomales et celles associées aux membranes. Les protéines bactériennes préalablement ionisées sont séparées en fonction de leur rapport masse/charge puis détectées selon leur temps de vol. Les résultats sont présentés sous forme d'un spectre de masse. Celui-ci est caractéristique de chaque espèce et comparé aux spectres d'une base de données. Cette technique s'est avéré simple, rentable et rapide avec un haut pouvoir discriminatoire et uniquement une faible quantité d'échantillon est utile. Au départ la détermination des isolats par cette méthode étaient satisfaisante au genre mais inquiétante lors d'une identification au sein de l'espèce.

La mise à jour des données Maldi Biotyper (**Figure 32**) avec les spectres des nouvelles espèces a permis une très bonne identification de toutes les espèces d' *Acinetobacter*, surtout celle du complexe *A.calcoaceticus-A.baumannii*. Malgré les obstacles rencontrés chez *A.nosocomialis* et *A.baumannii* el raison de la similarité des spectres de ces espèces et au manque de spectres d'*A.nosocomialis* dans la base de données. Plus tard, plusieurs études ont visé à l'amélioration de l'identification des espèces du complexe sur cet automate. Ainsi, l'inclusion des spectres d'*A.nosocomialis* et l'optimisation des protocoles ont pu résoudre ces Problèmes d'identification [151].



Figure 30. La galerie Api 20 E d'une souche de *A.baumannii* au niveau du CHU de Tizi - ouzou (laboratoire de microbiologie)

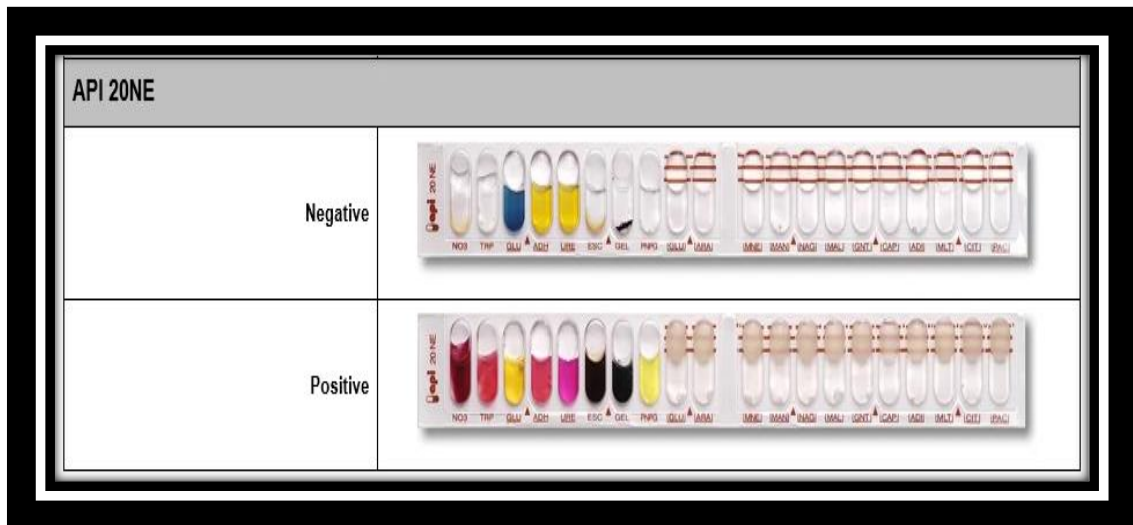


Figure 28. Schéma représentatif de la galerie API 20NE.



Figure 29. Schéma représentatif de l'automate Vitek 2

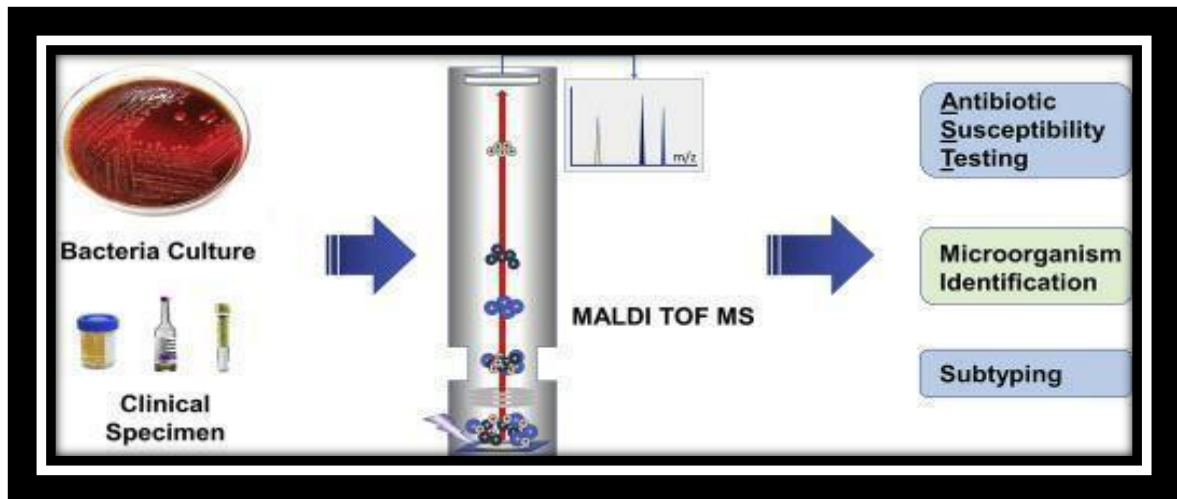


Figure 31. Schéma représentatif de la spectrométrie de masse (MALDI -TOF MS)



Figure 32. Schéma représentatif du Maldi Biotyper .

4.2. Identification génotypique (moléculaire)

L'utilisation des techniques génotypiques reste le meilleur moyen pour réparer l'inexactitude de la détermination phénotypique des espèces du genre *Acinetobacter*. La méthode d'hybridation ADN-ADN demeure la technique de base. Pourtant, elle est incohérente et disponible uniquement dans certains laboratoires de référence. D'autres méthodes moléculaires ont été développées et employées pour le diagnostic des espèces d'*Acinetobacter*. Voici les principales techniques moléculaires qui facilitent la différenciation des espèces d'*Acinetobacter* tels que *Acinetobacter baumannii*.

4.2.1. Méthodes d'identification basées sur l'analyse de fragments d'ADN après électrophorèse

4.2.1.1. L'analyse des fragments de restriction de l'ADN ribosomique amplifié (ARDRA)

Cette technique basée sur l'amplification d'un locus spécifique suivie d'une restriction enzymatique et d'une séparation de fragments obtenus par migration sur gel d'électrophorèse. Cette méthode est validée et peut être utilisée pour l'identification des *Acinetobacter*. Cinq types d'enzymes de restriction sont utilisées, CfoI, AluI, MboI, RsaI et MspI. Pour l'identification, les profils obtenus sont comparés à une base de données englobant les profils connus pour les espèces connues. Le gène le plus couramment étudié est celui qui code l'ADN ribosomal 16S. L'ARDRA est une technique peu coûteuse avec une bonne reproductibilité inter-laboratoires et facilement utilisable. Néanmoins, elle peut s'avérer moins sélective, et certains profils peuvent coïncider avec différentes espèces d'*Acinetobacter*. Des variations intra-espèces peuvent être notées.

4.2.1.2. Le polymorphisme de longueur des fragments amplifiés (AFLP)

L'AFLP est une technique d'empreinte génétique, elle consiste à digérer l'ADN génomique par deux enzymes de restriction, l'une à très haute fréquence de coupure tel que EcoRI l'autre à faible fréquence de coupure (MseI). Et puis, les adaptateurs oligonucléotidiques sont reliés aux fragments de restriction. Une amplification sélective de ces fragments est établit avec des amorces spécifiques, puis les amplicons sont séparés par migrations sur gel d'électrophorèse. Cette méthode confirmée et très conforme à un bon pouvoir de discrimination avec une grande flexibilité. Elle permet également l'identification des différentes espèces d'*Acinetobacter* notamment *A.baumannii*. Cependant, elle nécessite du temps et des aptitudes techniques ainsi qu'une normalisation rude. D'un autre côté, les profils générés sont difficilement comparables entre les laboratoires car les profils dépendent du matériel choisis.

4.2.1.3. Le Ribotypage

Le ribotypage détecte le polymorphisme génétique présent au sein des gènes codants pour les ARN ribosomiaux (ARNr). L'ADN est fragmenté par les enzymes de restriction telles que : ClaI , Sall et EcoRI , puis les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse et transférés sur une membrane par la technique de Southern-blot. Finalement, les morceaux d'ADN résultants sont hybridés grâce à des sondes marquées (le digoxenin-11-UTP). Une fois générés, les ribotypes peuvent être spécifiques d'une espèce ou même d'une souche bactérienne. La puissance de ce procédé est idéal pour l'identification des *Acinetobacter* avec une bonne corrélation avec l'AFLP et l'ARDRA. Cette technique a été automatisée et commercialisée sous le nom de Riboprinter™ et a été largement utilisée dans plusieurs études elle est très discriminante standardisée, reproductible et facilement réalisable dans un laboratoire de microbiologie bien équipé.

4.2.2. Méthodes ciblant un gène spécifique

4.2.2.1. PCR ciblant le gène bla_{oxa-51}-like

A.baumannii se caractérise par une oxacillinase intrinsèque , chromosomique et codée par le gène bla_{OXA-51 like} , ce dernier n'assure pas la résistance aux carbapénèmes sauf si il est associé à la séquence d'insertion IS_{Aba1} en amont . Ce gène peut être détecté aussi bien par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) traditionnelle que par la PCR en temps réel (RT PCR).L'efficacité de cette méthode se résume dans sa fiabilité et sa simplicité, mais parfois , elle peut présenter des limites vue la possibilité d'apparition de mutations dans ce gène ou sa présence chez d'autres espèces d'*Acinetobacter* .

4.2.2.2. PCR ciblant le gène gyrB

Cette méthode a pour principal cible le gène gyrB qui code pour la sous unité bêta de l'ADN gyrase a été prise en considération lors de la différenciation des espèces au sein du complexe *A.calcoaceticus-A.baumannii*.De la, une technique dite PCR multiplex qui a pour principal objectif la discrimination des espèces selon la longueur de l'amplicon. Suite à la PCR, les produits d'amplification sont distingués selon leur taille après migration sur gel d'agarose. Selon une étude menée par Higgins et al, l'absence d'amplification des souches cliniques hors le complexe *A.calcoaceticus-A.baumannii* indique que cette PCR multiplex se spécialise uniquement dans la différenciation des souches du complexe *A.calcoaceticus-A.baumannii*.

4.2.2.3. PCR ciblant les gènes *recA* et l'espaceur intergénique ADNr 16S-23S

Les gènes de type *recA* sont des gènes de recombinaison qui codent pour les enzymes responsables de la recombinaison homologue et joue également un rôle dans la mutagenèse SOS. La *recA* protège *A.baumannii* agents endommageant l'ADN tels que : le bromure d'éthidium, les oxydants chimiques et les rayons ultra-violet (UV) et joue un rôle important dans la pathogénéicité de *A.baumannii*. La région située entre le gène codant la sous-unité 16S de celui codant la sous-unité 23S de l'ADN ribosomique est appelée espace intergénique. La méthode PCR ciblant les gènes *recA* et l'espaceur intergénique ADNr 16S-23S est une PCR de type multiplex qui emploie deux paires d'amorces : une paire amplifiant un fragment de 208 Pb de la région ITS spécifique d'*A.baumannii* et une autre paire qui se charge de l'amplification de la région de 425 Pb du *recA* afin d'identifier le genre *Acinetobacter*, cette méthode est d'un usage très limité car elle permet l'identification des souches uniquement au sein du genre *Acinetobacter*.

4.3. Méthodes basées sur l'analyse d'une séquence d'ADN

4.3.1. Séquençage du gène de l'ADN ribosomal 16S

Le gène ADNr 16S est mondialement présent chez les bactéries. Son séquençage permet l'identification d'espèces lors de l'évaluation microbiologique de routine, il est habituellement exploité dans les études taxonomiques et phylogénétiques. La détermination d'une espèce est effectuée uniquement quand le pourcentage d'homologie à l'échelon des séquences d'ADN codant pour l'ADNr 16S d'un groupe de souches dépasse 98,7%. Malgré sa bonne réputation, cette technique présente également des limites. Une étude a rapporté qu'au sein du complexe *Acinetobacter baumannii*-*A.calcoaceticus*, la ressemblance des séquences entre les espèces non *baumannii* pouvait varier entre 98,9 et 99,0%, rendant ainsi leur discrimination délicate par cette technique. Dans une autre étude similaire, Chan et al ont prouvé que cette méthode était incapable d'assurer une bonne distinction entre les espèces au sein du genre *Acinetobacter* avec une valeur cut-off au-delà de 99%. Afin que cette méthode d'identification soit plus sélectif, Vaneechoutte et De Baere ont suggéré de nouveaux seuils d'identification : sur une longueur de 1300 pb, une similarité minimum de 99.7 % doit être acquise pour déterminer l'identité de l'espèce. Ces observations mettent en évidence que cette approche n'est pas toujours suffisante pour l'identification de toutes les espèces d'*Acinetobacter*.

4.2.3.2. Séquençage du gène *rpoB*

Le gène *rpoB* est un gène qui code pour la sous unité Béta de l'ARN polymérase, son séquençage s'est avéré très efficace pour l'identification des espèces du genre *Acinetobacter*. La Scola et al ont démontré la présence de deux zones polymorphiques nommées 1 et 2, de taille de 350 et 450 pb au sein du gène, avec la présence de deux régions variables voisines à l'extrémité du gène, appelées zones *rpIL-rpoB* (301-310pb) et *rpoB-rpoC* (86-177pb) (**Figure 33**). Le séquençage de la zone 1 de 350 pb a été suggéré comme un schéma rapide d'identification des isolats d'*Acinetobacter spp.* (Séquençage partiel du gène *rpoB*). Ce fragment est le résultat d'une amplification par des amorces Ac696F et Ac1093R. Ensuite, la séquence nucléotidique obtenue est analysée sur le serveur NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov) à l'aide du logiciel BlastN.

En 2009. Le pouvoir discriminant de cette technique a été mis en évidence. En effet, la similarité inter-espèces des séquences de zone 1 au sein de complexe *A.calcoaceticus*-*A.baumannii* varie de 88.3% à 96.9%, tandis que la similarité intra-espèces est située entre 98.0% et 100% pour *A.baumannii*. Par ailleurs, cette méthode moléculaire garantit une identification précise et rapide, à condition de disposer d'un séquenceur. Mais parfois, cette technique n'est pas suffisante pour identifier quelques espèces inhabituelles qui se propagent en dehors des hôpitaux.

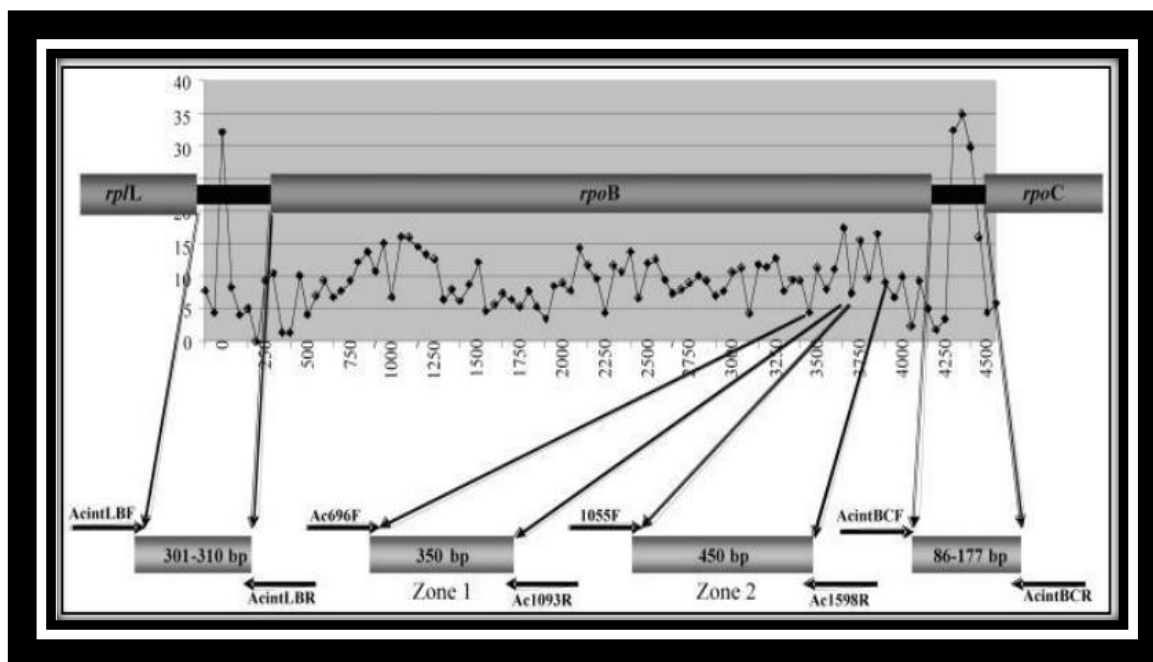


Figure 33. Représentation graphique des zones conservées et hypervariables du gène *rpoB*.

4.2.3.3. Séquençage de l'espaceur intergénique 16S-23S de l'ADN ribosomal

La région séparant le gène codant la sous-unité 16S de celui codant la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique est une région instable, sa taille dépend de l'espèce bactérienne considérée. La variabilité de la taille est très minimale au sein d'une même espèce bactérienne, mais augmente lors d'une comparaison des différentes espèces appartenant au même genre.

L'analyse de ces séquences intergénique permet de discriminer les différents membres appartenant au complexe *Acinetobacter baumannii* - *A.calcoaceticus*. Le principe repose sur l'amplification par PCR de la région intergénique et de ses régions flanquantes à l'aide des amorces universelles 1512F (5'-GTCGTAACAAGGTAGCCGTA-3')

et 6R (5'-GGGTTYCCCCRTTCRGAAAT-3' où Y est C ou T, et R est A ou G), suivi d'un séquençage pour spécifier la séquence nucléotidique et sa longueur. Grâce à sa fiabilité et sa rapidité, cette méthode parvient à discriminer les espèces du complexe *Acinetobacter baumannii* - *A.calcoaceticus*, sous condition qu'un séquenceur soit disponible au sein du laboratoire.

Tableau 7. Les principales techniques utilisées pour le typage d'*A.baumannii*.

Technique de typage	Structure génétique ciblée	Etapes principales	Avantages	Inconvénients	Application
Séquençage d'un seul gène / Single locus sequence typing (SLST)	Polymorphisme des gènes (<i>adeB</i> , <i>rpoB</i> , <i>recA</i> , <i>bla_{OXA-51-like}</i>)	<i>adeB</i> : analyse des séquences : <i>adeB</i> (850 pb), <i>rpoB</i> : (350 ou 450 pb), <i>recA</i> (336 pb), <i>bla_{OXA-51-like}</i>	Rapide, facile	Pouvoir discriminant limité, doit être couplé à d'autres méthodes	Utile pour le typage préliminaire surtout le <i>bla_{OXA-51-like}</i> (attribution des isolats aux clones internationales)
Séquençage de trois gènes / three locus sequence typing (3LST)	Polymorphisme de 3 gènes (<i>ompA</i> , <i>csuE</i> , <i>bla_{OXA-51-like}</i>)	Analyse des séquences : <i>ompA</i> (686 pb), <i>csuE</i> (449 pb), <i>bla_{OXA-51-like}</i> (693 pb) ou une PCR multiplexe	Rapide, facile, disponibilité d'une base de données électronique	Pouvoir discriminant limité	Etude des populations
MLST schéma de Bartual	Polymorphisme dans les séquences de 7 gènes de ménage	Analyse des séquences internes de 7 gènes suivants : <i>gltA</i> , <i>gyrB</i> , <i>gdhB</i> , <i>recA</i> , <i>cpn60</i> , <i>gpi</i> , <i>rpoD</i>	Portable, reproductible, bon pouvoir discriminant pour identifier les clones, disponibilité d'une base de données électronique	Laborieuse, coûteuse, difficulté de différencier entre souches étroitement liées	Méthode de choix (gold standard) pour les études d'épidémiologie globale et les structures des populations
MLST schéma de Pasteur	Polymorphisme dans les séquences de 7 gènes de ménage	Analyse des séquences internes de 7 gènes suivants (<i>cpn60</i> , <i>fxaA</i> , <i>gltA</i> , <i>gyrG</i> , <i>recA</i> , <i>rplB</i> , <i>rpoB</i>)	Portable, reproductible, bon pouvoir discriminant pour identifier les clones, disponibilité d'une base de données électronique	Laborieuse, coûteuse, difficulté de différencier entre souches étroitement liées	Méthode de choix (gold standard) pour les études d'épidémiologie globale et les structures des populations
ECP/ PFGE	Génome complet	Coupage de l'ADN par des enzymes de restriction (ex : <i>ApaI</i>) suivie d'une migration sur un gel d'électrophorèse en champs pulsé	Pouvoir discriminant très important	Laborieuse, difficulté de typer certaines souches, manque de reproductibilité inter-laboratoires	Méthode de référence (gold standard) pour les études d'épidémies locales dans un intervalle de temps bien déterminé
AFLP	Génome complet	Restriction de l'ADN avec deux enzymes (<i>MseI</i> et <i>EcoRI</i>) suivie d'une ligation d'adaptateurs, d'une amplification sélective, et d'une migration sur gel d'électrophorèse	Bonne résolution (espèces, clones souches), pouvoir discriminant très élevé,	Laborieuse, coûteuse, manque de reproductibilité inter-laboratoires	Outil important pour les études taxonomiques, et les études d'épidémiologie moléculaires locales et à grande échelle

Technique de typage	Structure génétique ciblée	Etapes principales	Avantages	Inconvénients	Application
Ribotypage	ADN ribosomal	Restriction enzymatique suivie d'une Southern blot et hybridation des sondes	Reproductible	Pouvoir discriminant limité	Identification du complexe Acb, études des populations
RAPD	Génome complet	PCR avec des amorces arbitraires suivie d'une migration sur gel d'électrophorèse	Rapide, facile, pouvoir discriminant acceptable	Manque de reproductibilité	Outil de screening à une échelle locale
REP-PCR	Régions séparant les séquences répétées au niveau du génome	PCR avec des amorces externes complémentaires aux séquences répétées suivie d'un gel d'électrophorèse	Rapide, facile, reproductible (DiversiLab) pouvoir discriminant élevé,	Manque de reproductibilité en cas de système manuel, coût élevé	Etudes épidémiologiques locales et à grande échelle
MLVA	Nombre de répétitions d'une séquence d'ADN sur plusieurs loci (VNTR)	Amplification de VNTR suivie d'un gel d'électrophorèse	Portable, reproductible, pouvoir discriminant élevé, disponibilité d'une base de données électronique	Evolution rapide de certains loci	Typage des souches étroitement apparentées, études épidémiologiques à large échelle, étude des populations
PCR-ESI/MS	Polymorphisme au niveau de 6 gènes de ménage	Amplification de plusieurs locus suivie d'une obtention des spectres par ESI-MS	Rapide, portable, automatisée (plexID™; Abbott Molecular, IL, USA)	Coûteuse, n'est pas disponible dans les laboratoires cliniques	Identification des espèces, genotypage et études des populations
MALDI-TOF MS	Protéines ribosomales	Acquisition des spectres de masse et construction d'un dendrogramme	Rapide, facile	Pouvoir discriminant discutable	Identification et typage
CRISPR typing	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats	Amplification et séquençage de système CRISPR (Attribution d'un CST)	Rapide, facile	Pouvoir discriminant discutable	Identification des sub clones, complémentaire au MLST
WGS	Polymorphisme au niveau du génome complet	Séquençage complet du génome suivi de génomique comparative	Rapide, techniques automatisées	Coûteuse, accès difficile à cette technique dans les laboratoires de routine, analyse difficile des séquences (nécessité des outils bioinformatiques parfois compliqué)	Analyse de toutes les informations génétiques présentes dans le génome, études épidémiologiques fines, locales et à grande échelle

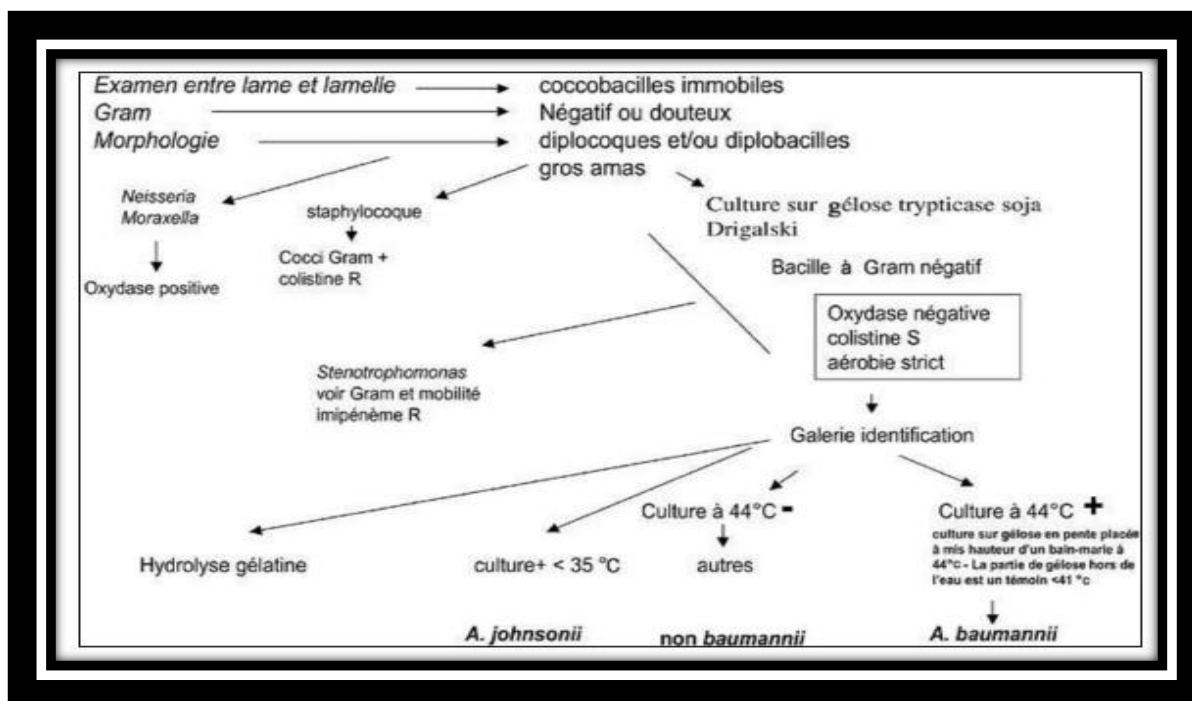


Figure 34. Schéma récapitulatif de la stratégie d'identification d'*Acinetobacter baumannii* in vitro [152].

5. Résultats et discussion

5.1. Présentation des résultats

5.1.1. Expérience réalisée au niveau de l'hôpital militaire de MOHAMMED V au Maroc

(2006-2011)

Une étude de six ans (2006-2011) a été réalisée sur 81 patients hospitalisés au niveau des services de réanimation , cela en isolant 110 souches d'*A.baumannii* extraites de divers prélèvements : hémocultures (30souches), cathéters (30 souches), pus (15 souches), pulmonaires (14 souches), urinaires (14 souches), et liquides céphalo-rachidiens (7 souches) afin d'étudier l'évolution de la résistance chez *A.baumannii* aux différentes familles d'antibiotiques .

Les proportions de résistance totale chez *A. baumannii* aux différents antibiotiques sont de 96% à la pipéracilline, 95% à la ticarcilline, 93% à la ciprofloxacine, 92% à la ticarcilline + Acide clavulanique, 90% à la gentamicine, 88% à la céfipime, 87% à la céfpirome, 84% à la céftazidime, 81% à la pipéracilline + tazobactam, 80% à l'amikacine, 76% à la tobramycine, 74% à l'imipénème, 70% à la cotrimoxazole, 64% à la nétilmicine, 24% à la rifampicine, et une sensibilité totale à la colistine (**tableau 8**).

Tableau 8 . Fréquence de la résistance *d'A. baumannii* aux antibiotiques, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011.

	R		S		I	
TIC	103	95,00%	6	5,00%	0	0,00%
TCC	83	92,00%	7	8,00%	0	0,00%
PRL	97	96,00%	4	4,00%	0	0,00%
TZP	86	81,00%	12	11,00%	8	8,00%
FEP	60	88,00%	3	5,00%	5	7,00%
CPO	58	87,00%	4	6,00%	5	7,00%
CAZ	90	84,00%	6	6,00%	11	10,00%
IPM	78	74,00%	23	22,00%	5	4,00%
GN	94	90,00%	10	10,00%	0	0,00%
TOB	80	76,00%	25	24,00%	0	0,00%
AKA	80	80,00%	20	20,00%	0	0,00%
NET	62	64,00%	25	26,00%	10	10,00%
CIP	99	93,00%	7	7,00%	0	0,00%
RD	22	24,00%	57	62,00%	13	14,00%
CT	0	0,00%	83	100,00%	0	0,00%
SXT	64	70,00%	27	30,00%	0	0,00%

Les résultats ont été traduits en Histogramme qui représente les valeurs en pourcentages de résistance d'*A. baumannii* aux antibiotiques (**Figure 35**).

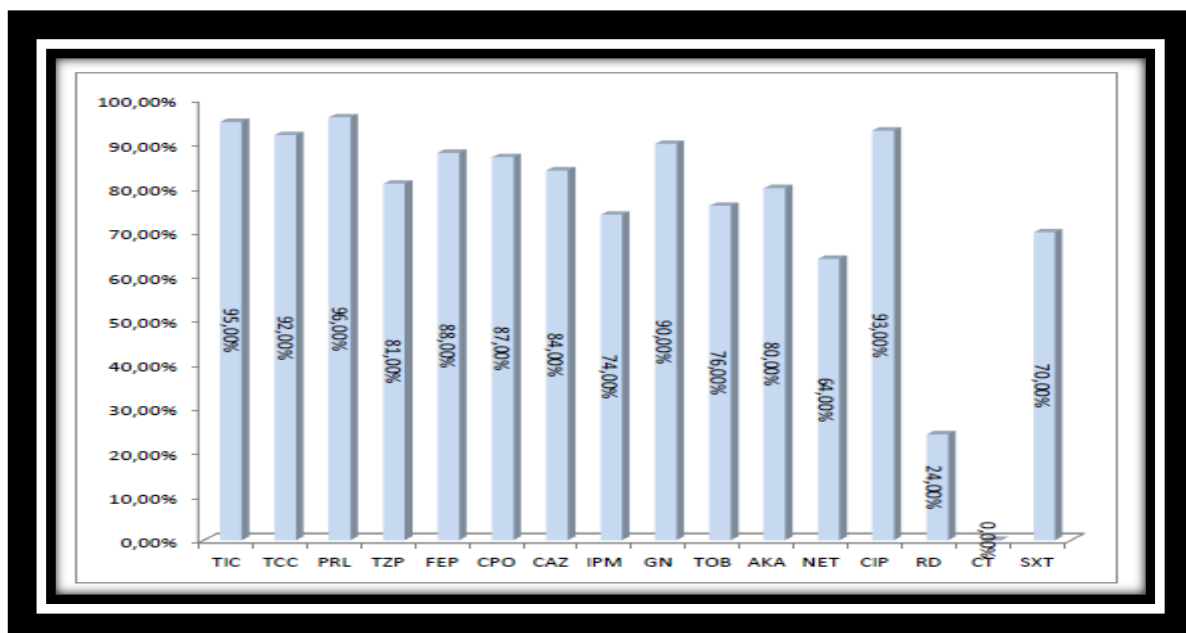


Figure 35 . Fréquence de résistance *d'A. baumannii* aux antibiotiques, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011.

D'après les résultats précédents (tableau 8 et figure 35) , ils ont déduit que la totalité des souches *d'A.baumannii* isolées des différents types des prélèvements présentaient une sensibilité particulière envers la colistine (**Tableau 9**).

Tableau 9 . Profil de sensibilité *d'A. baumannii* à la colistine selon la nature des prélèvements, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011.

	COLISTINE		
	R	S	I
HEMOCULTURE	0,00%	100,00%	0,00%
KT	0,00%	100,00%	0,00%
PUS	0,00%	100,00%	0,00%
PULMONAIRES	0,00%	100,00%	0,00%
URINAIRES	0,00%	100,00%	0,00%
LCR	0,00%	100,00%	0,00%

Les résultats ont été traduits en Histogramme qui représente les valeurs en pourcentages de sensibilité d'*A. baumannii* à la colistine selon la nature des prélèvements (**Figure 36**).

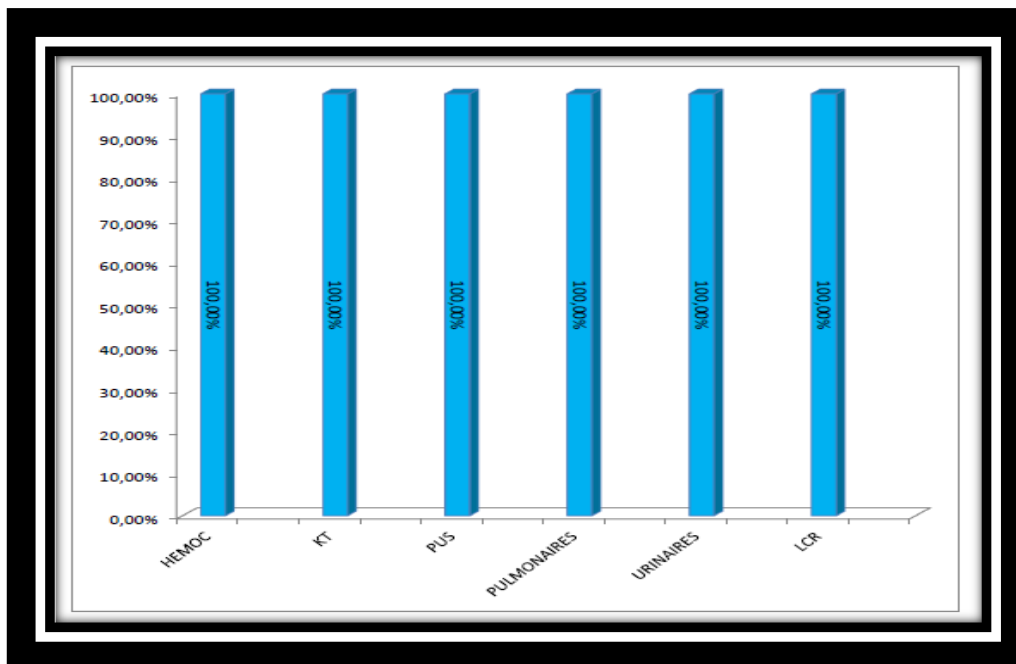


Figure 36 . Profil de sensibilité d'*A. baumannii* à la colistine selon la nature des prélèvements, au service de réanimation-microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat entre 2006 et 2011.

5.1.2. Expérience réalisée au niveau du CHU de Tlemcen en Algérie (2012-2013)

Durant une période qui s'étend de 2012 à 2013, 83 prélèvements ont été réalisés au niveau de deux services du CHU de Tlemcen : le service de médecine interne et celui de traumatologie, ayant porté sur 40 patients au cours de leur hospitalisation (sondes urinaires , plaies , cathéters) . Toutes les souches d'*A.baumannii* ont été mises en contact avec 11 molécules d'antibiotiques faisant partie de quatre familles différents : six Béta-lactamines , trois aminosides , une quinolone et une colistine .

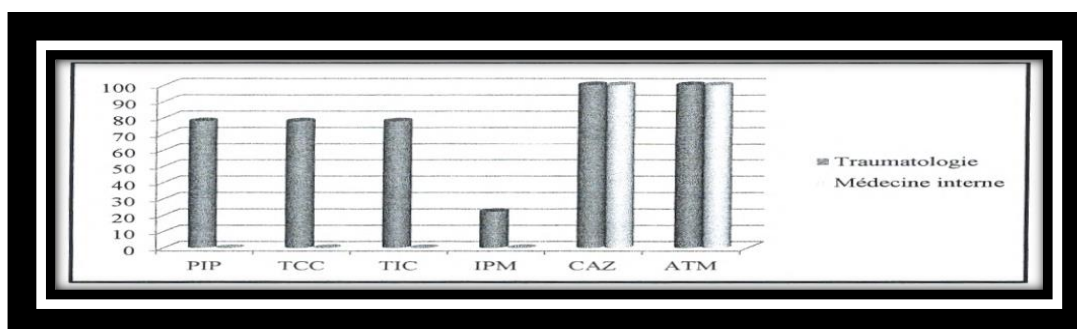


Figure 37. Pourcentage de résistance d'*A.baumannii* aux Béta-lactamines au niveau de deux services

L'analyse du comportement de chaque souche vis-à-vis aux Béta-lactamines testées nous a permis de distinguer trois phénotypes : phénotype multi-résistant y compris à l'imipénème (18.18%) , phénotype sensible (36.36%) , phénotype sensible excepté à l'imipénème (45.45%) (**Figure 38**) .

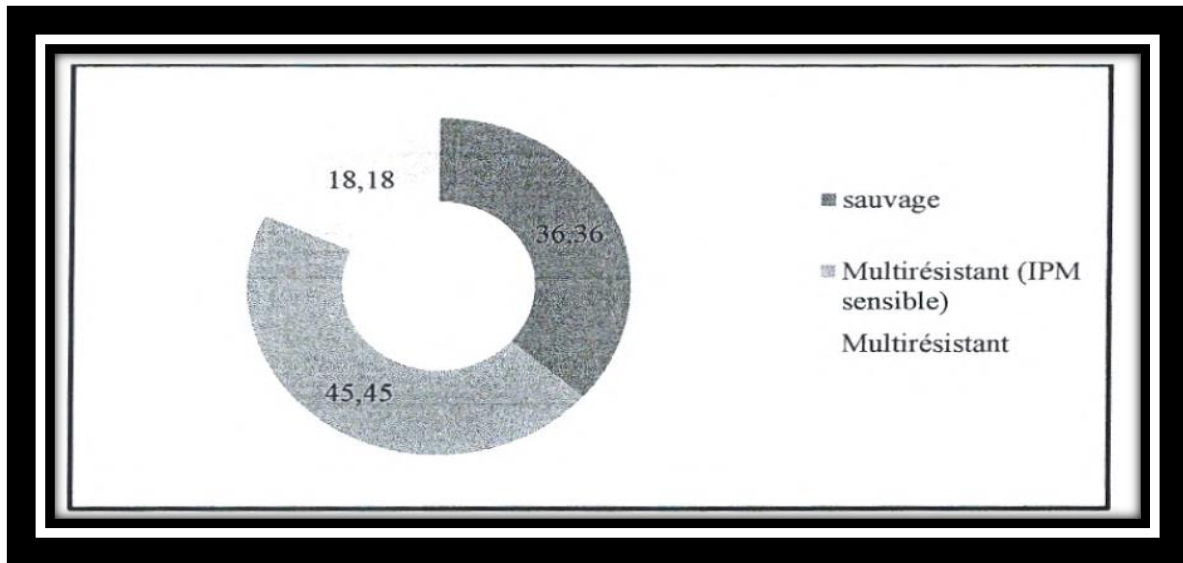


Figure 38. Répartition des phénotypes de résistance des souches d'*A.baumannii*.

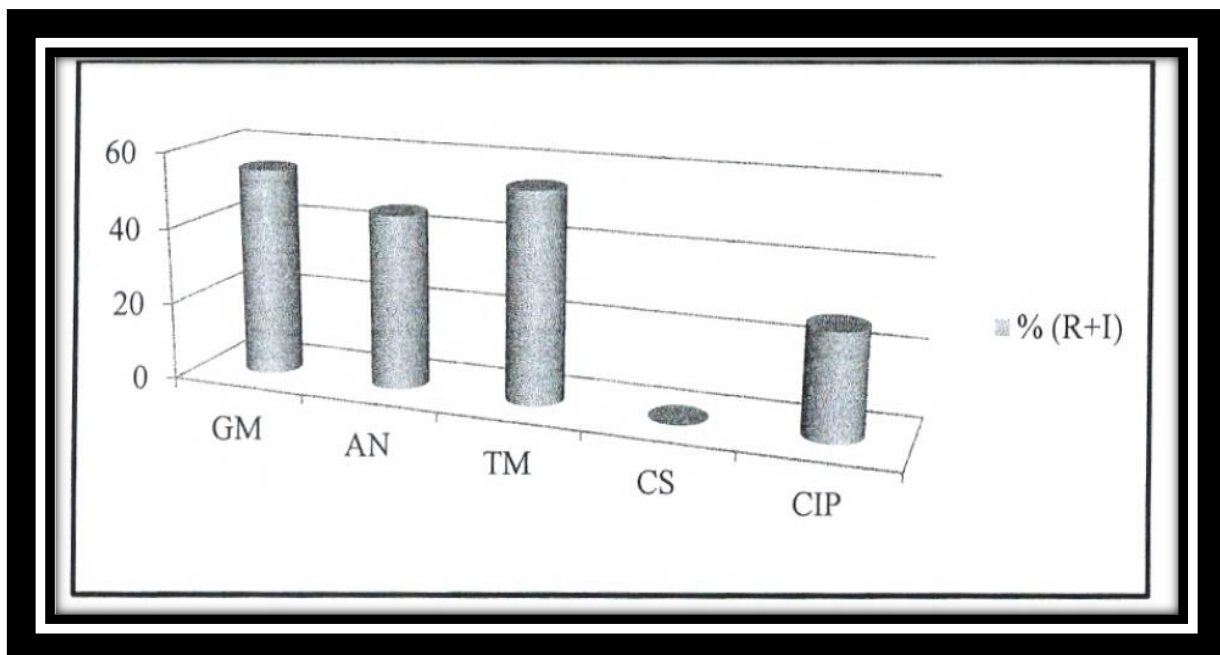


Figure 39. Pourcentage de résistance d'*A.baumannii* aux autres classes d'antibiotiques.

5.1.3. Expérience réalisée au niveau du CHU de Ben-badis de Constantine au service de bactériologie en 2015

Différents prélèvements ont été réalisés sur 105 malades (67 hommes et 38 femmes) au sein de différents services du CHU de Constantine : sondes urinaires, hémoculture, cathéters vasculaires et LCR. Ce travail a pour but d'étudier la sensibilité d'*A.baumannii* aux familles d'antibiotiques (Tableau 10).

Tableau 10. Antibiotiques testés pour la souche d'*Acinetobacter baumannii*.

Famille d'ATB	N°	Disque d'ATB testés	Abréviations	Charges (µg)
Béta-lactamines	01	Aztréonam	ATM	30
	02	Céfépime	FEP	30
	03	Ceftazidime	CAZ	30
	04	Imipénème	IMP	10
	06	Piperacilline	PIP	100
	07	Ticarcilline	TIC	75
Fluoroquinolones	08	Ciprofloxacine	CIP	5
Sulfamides	09	Triméthoprim / sulfaméthoxazole	SXT	1.25 /23.75
Aminosides	10	Topramycine	TOB	10
Aminoglycosides	11	Gentamicine	GEN	10

Les profils de résistance déterminés montrent que la souche d'*Acinetobacter baumannii* présente différents comportements vis-à-vis les ATB testés (**tableau 11**)

Tableau 11 . La résistance de la souche d'*A.baumannii* aux antibiotiques testés.

Famille d'ATB	Abréviation	phénotype
Béta-lactamines	ATM	R
	FEP	R
	CAZ	R
	IMP	R
	PIP	R
	TIC	R
Fluoroquinolones	CIP	R
Aminoglycosides	GEN	R
Sulfamides	SXT	I
Aminosides	TOB	I

5.1.4. Expérience réalisée au niveau du CHU de Téhéran, Iran en 2019

Un isolement de 84 souches non répétitives d '*A.baumannii* a été effectué sur des malades souffrants de brûlures dans le CHU de Téhéran en 2019. Tous les patients présentaient des infections de plaies graves qui ont évolué vers une septicémie, une uroinfection ou une pneumonie. Différents antibiotiques ont été mis en contact avec toutes les souches de *A.baumannii*, les 84 isolats d'*A.baumannii* présentaient une multi-résistance à la quasi-totalité des antibiotiques, tandis que la polymyxine B et la colistine étaient les antibiotiques les plus efficaces (**Figure 40**).

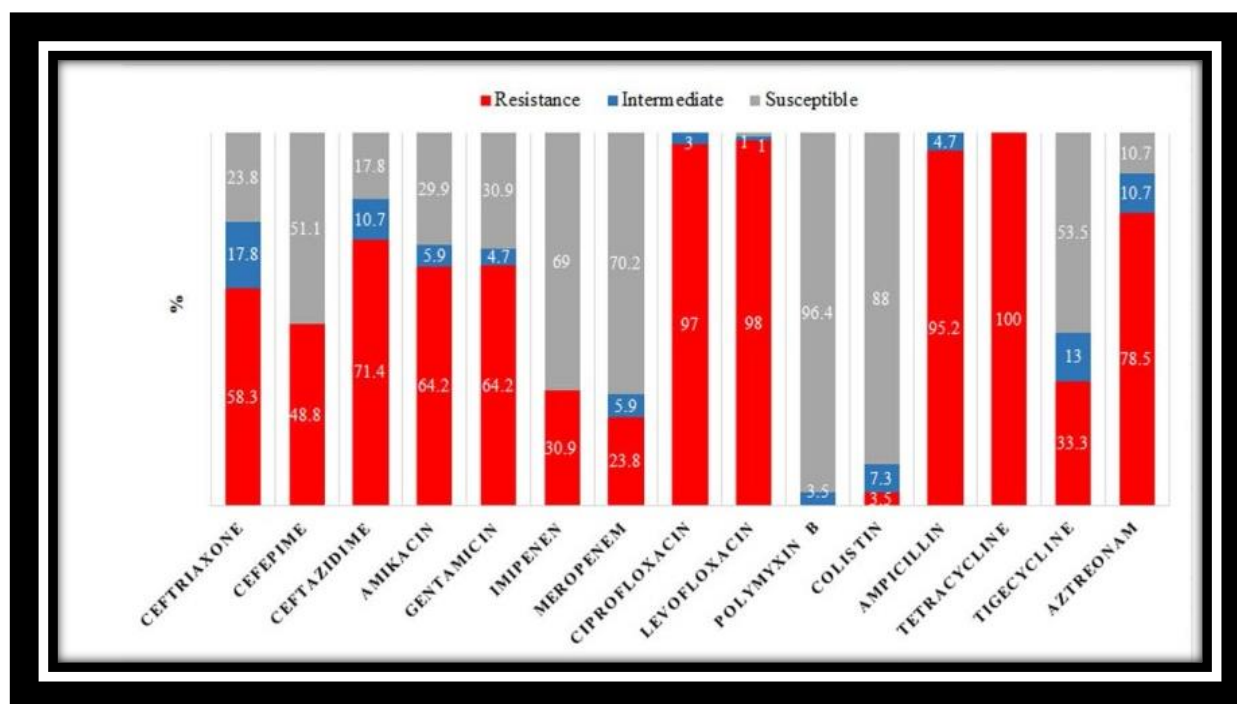


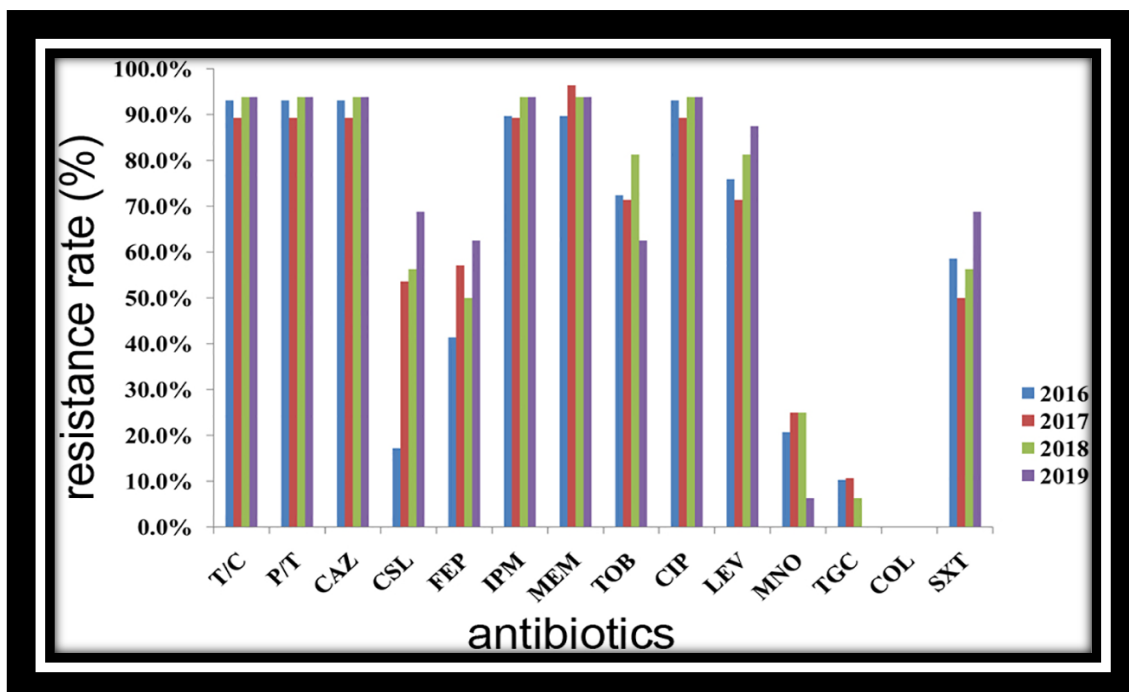
Figure 40. Profil de sensibilité dans 84 isolats d'*A.baumannii* chez les malades souffrants de brûlures.

5.1.5. Expérience réalisée au niveau du CHU de Téhéran, Iran (2019-2020)

Dans cette étude, 60 isolats d '*A.baumannii* ont été prélevés auprès de patients dans plusieurs hôpitaux de Téhéran à partir de 100 échantillons différents comprenant du sang, de l'urine, des cultures de plaies, des sécrétions respiratoires, des cathéters et du LCR au cours de l'année 2019-2020. Cette étude a pour but de déterminer la sensibilité aux antibiotiques dans des essais cliniques d'*A.baumannii* collectés dans plusieurs hôpitaux de Téhéran (**Tableau12**).

Tableau 12. Profil de résistance aux antibiotiques des isolats d'*A.baumannii*.

Antibiotique	Résistant N (%)	Intermédiaire N (%)	N sensible (%)
Pipéracilline	60 (100)	0 (0)	0 (0)
Ceftazidime	59 (98,4)	1 (1,6)	0 (0)
Amikacine	58 (96,6)	0 (0)	2 (3,4)
Tétracycline	55 (91,6)	2 (3,4)	3 (5)
Ampicilline-Sulbactame	39 (65,0)	2 (3,4)	19 (31,6)
Méropénem	38 (63,4)	1 (1,6)	21 (35)
Ciprofloxacine	37 (61,6)	3 (5,0)	20 (33,4)
Imipénem	30 (50,0)	0 (0)	30 (50,0)
Gentamicine	29 (48,4)	0 (0)	31 (21,6)

**Figure 41.** Evolution du taux de résistance aux différents antibiotiques chez *A.baumannii* entre 2016 - 2019 en Chine .

5.2. Discussion des résultats

Depuis 1980, une évolution significative de la résistance d'*A.baumannii* vis-à-vis des différentes familles d'antibiotiques : les bêta-lactamines à large spectre, les aminosides et les fluoroquinolones [153]. L'étude réalisée au niveau de l'hôpital militaire de MOHAMMED V entre 2006 et 2011 a indiqué une multirésistance d'*A.baumannii* aux différents antibiotiques, la pipéracilline demeure la molécule la moins active sur les isolats d'*A.baumannii* avec une résistance de 96%, suivie par la ticarcilline, puis la ciprofloxacine, la ticarcilline-acide clavulanique, la gentamycine, la céfépime, la céfpirome, la céftazidime, la pipéracilline-tazobactam, l'amikacine, la tobramycine, l'imipénème, la cotrimoxazole, la nétilmicine et la rifampicine respectivement avec les pourcentages : 95%, 93%, 92%, 90%, 88%, 87%, 84%, 81%, 80%, 76%, 74%, 70%, 64% et 24%, avec une sensibilité totale à la colistine et partielle pour la rifampicine et la nétilmicine, cela indique que ces trois dernières molécules restent les molécules les plus efficaces sur l'*A.baumannii* (Figure 35 , 36).

Les résultats d'antibiogramme obtenus au niveau du CHU de Tlemcen (2012-2013) ont indiqué une différence de taux de résistance au sein de deux services : traumatologie et médecine interne. Cependant, le taux de résistance à la plupart des antibiotiques est plus important au niveau du service de traumatologie on comparaison avec la médecine interne. Dans cette étude une résistance totale à la céphalosporine de troisième génération (céftazidime) (100%) a été enregistré chez la totalité des souches d'*A.baumannii*, dépasse celui d'une étude marocaine (Rabat 2006-2011) qui est de 16% et 92,7% d'une étude tunisienne. Le mécanisme de résistance à cette classe d'antibiotique correspond principalement à l'hyperproduction d'une céphalosporinase AmpC. La résistance aux carbapénèmes s'est élevée brutalement ces dernières années, cela revient à l'usage abusif et non contrôlé de cette classe dans les services d'hospitalisation. Concernant l'imipénème, sa résistance est faible (18,18%) face à l'étude effectuée au sein l'hôpital militaire de MOHAMMED V (74%). Le mécanisme enzymatique de résistance à l'imipénème pourrait être lié aux deux enzymes à activité carbapénémase (Figure 37). Les aminosides et les fluoroquinolones sont actuellement peu employés pour le traitement des infections nosocomiales à *A. baumannii*. La résistance à la gentamicine et tobramycine est représentée par un pourcentage de 100%, cette résistance élevée est presque identique à celle enregistrée au niveau du CHU de Rabat avec une légère diminution de 10% et 24% respectivement. Dans cette étude, la ciprofloxacine dépasse les 50%, comparée à celle menée en 2006-2011 au Maroc qui de 93%. *A.baumannii* garde encore sa sensibilité in vitro à la colistine (Figure 39).

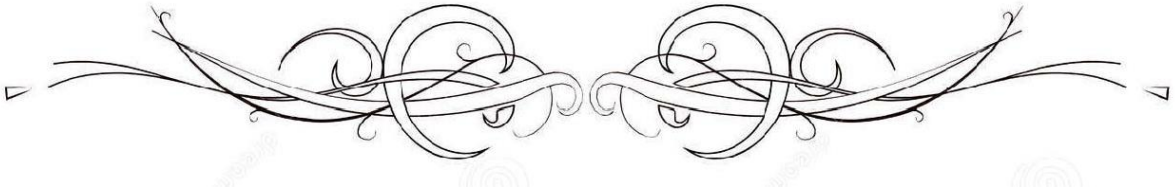
L'expérience réalisée au niveau du CHU de Ben-badis de Constantine en 2015 a montré que la souche *A.baumannii* se caractérise par une résistance importante aux Béta-lactamines, aux fluoroquinolone et aux aminoglycosides et indique une résistance intermédiaire aux sulfamides et aux aminosides (Tableau 11).

Lors d'une étude récente réalisée au niveau du CHU de Téhéran en 2019, il a été prouvé que les isolats d' *A. baumannii* représentent une résistance complète à la tétracycline (100%) et très élevée à la ciprofloxacine (97%), la lévofloxacine (98%) et l'ampicillin(95.2%), par contre la polymyxine B (0%), la colistine (3.5%), l'imipénème (30.9%) et méropénème (23.8 %) représentent les plus faibles taux de résistance, par conséquent ils peuvent être considérés comme des médicaments efficaces pour le traitement des infections à *A.baumannii*. Les résultats ont également montré un taux de résistance remarquable aux céphalosporines, la tigécycline (33.3%) et la gentamicine (64.2%) (**Figure 40**).

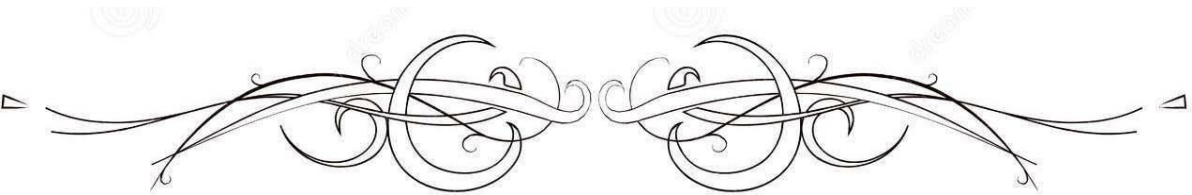
De nombreuses recherches ont prouvé que *Acinetobacter baumannii* est résistante à la plupart des bêta-lactamines et des quinolones, alors que sa résistance aux aminosides augmente progressivement. Durant la période 2012-2013, *A.baumannii* était totalement résistante à la gentamicine, mais dans cette étude accomplis en Iran (2019-2020), la gentamicine (48,4 %) et l'imipénème (50 %) demeurent les molécules les plus efficaces pour le traitement des infections à *A.baumannii*. La résistance la plus accrue était à la pipéracilline (100 %), ceftazidime (98,4 %), l'amikacine (96,6 %) et à la tétracycline (91,6 %) comme l'on déjà indiqués les études précédentes (**Tableau 12**). L'un des mécanismes que cette bactérie utilise pour résister à divers antibiotiques est l'utilisation de pompes à efflux. Grâce à cette dernière, *A.baumannii* peut diriger les antibiotiques vers l'extérieur et empêcher les antibiotiques d'affecter les bactéries.

Les systèmes de surveillance de CHINET en Chine (www.chinets.com) ont démontré que le taux de résistance d'*A.baumannii* à l'imipénème et le méropénème ont augmenté de 32,9% à 71,7% et de 41,3% à 78,1%, respectivement et cela était de 2005 à 2018 [**154,155**]. En 2021, l'étude menée en Chine a indiqué que les proportions de résistance d'*A.baumannii* pour l'imipénème et le méropénème étaient respectivement de 91,5% et 93,6%, donc supérieure deux fois plus que les données de surveillance en 2005 et plus de 10% plus élevées qu'en 2018. En outre, le taux de résistance de *A.baumannii* au méropénème est légèrement supérieur à celui de l'imipénème. En revanche, le taux de résistance à la tigécycline est minime (7,4 %) et tous les isolats présentaient un phénotype sensible à la colistine. Les taux de résistance de ces deux médicaments étaient bien inférieurs à ceux des carbapénèmes et des autres antibiotiques testés dans la présente étude (**Figure 41**). De plus, en raison de ces faibles taux de résistance, la tigécycline peut servir d'agent thérapeutique préféré pour contrôler les infections à CRAB.

D'après la dernière étude réalisée en 2019 et publiée en 2021, *A.baumannii* a montré une sensibilité totale envers la colistine, cela prouve que cette dernière reste la molécule la plus efficace lors du traitement des infections à *A.baumannii* d'un côté. D'un autre côté, la colistine est moins utilisée en thérapie hospitalière vu ses effets secondaires de néphrotoxicité et de neurotoxicité.

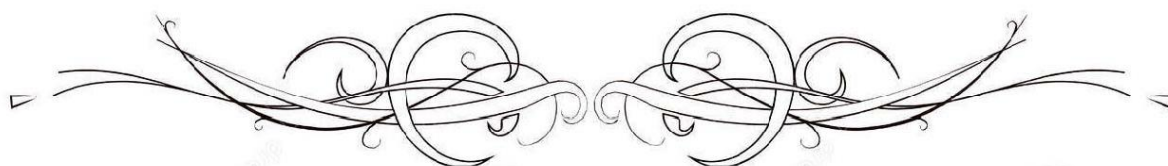


Conclusion

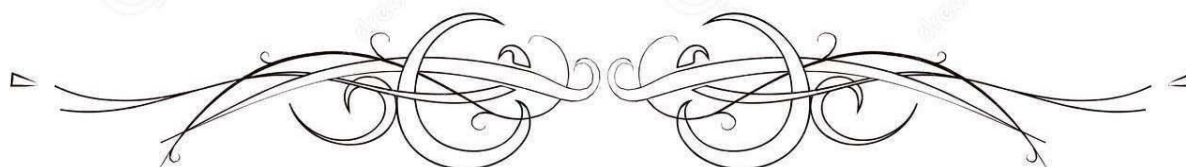


A.baumannii préserve une place très importante en pathologie hospitalière vu sa grande capacité à coloniser et persister dans les différents services d'hospitalisation, sa fréquence croissante, son potentiel pathogène ainsi que son aptitude à développer progressivement de multiples mécanismes de résistance aux antibiotiques. Malgré la faible virulence de cet agent pathogène, *A.baumannii* est responsable d'une variété d'infections nosocomiales en particulier au niveau des unités de soins intensifs .

D'après les résultats évoqués précédemment, on a pu constater une énorme propagation de ce germe dans les différents coins du monde tel que : le Maroc, l'Algérie, la France et la chine. Cela prouve que *A.baumannii* est caractérisée par sa compétence de développer divers mécanismes de résistances pour les majorités des antibiotiques disponibles avec des fréquences très élevées et qui se rapprochent annuellement l'une de l'autre. En revanche, la colistine demeure l'une des molécules les plus efficaces pour le traitement des infections à *A.baumannii* puisque cette bactérie n'a pas encore pu acquérir un système de résistance idéal à la colistine donc la fréquence de cette dernière est restée nulle et stable tout au long de ce chemin scientifique. Dans le futur, les solutions à ces problèmes de résistance ne concerne pas seulement la recherche de molécules actives sur cette bactérie, mais également la prévention contre l'émergence de ce pathogène menaçant la planète.



Références bibliographiques



- [1] Decré D. *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation. Elsevier Masson; 2012 .
- [2] M.O. Husson, M. Hamze, S. Verhille and D. Izard, *Pseudomonas et burkholderia*. In: J. Freney, Editor, *Précis de bactériologie Clinique*, ESKA, Paris. 2000 ; 1259-1283.
- [3] Parte AC. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Disponible sur: (<http://www.bacterio.net/-allnamesac.html>)(Consulté le 20/May/2016).
- [4] Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. Taylor & Francis; 2012;3[3]:243–50.
- [5] Joly-Guillou M-L, M.Kempf. *Acinetobacter* : épidémiologie et diagnostic microbiologique - ClinicalKey. *Biol Med (Paris)*. 2013;8[4]:1–8.
- [6] Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Ac. Res Microbiol*. 2011;162[4]:393–404.
- [7] Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection--an emerging threat to human health. *IUBMB Life*. 2011;63[12]:1048–54.
- [8] Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Ac. Res Microbiol*. 2011;162[4]:393–404.
- [9] Phillips M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015; 2552-2558 p

- [10] BRISOU J, PREVOT AR. [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group]. Ann Inst Pasteur (Paris). 1954;86[6]:722–8
- [11] Boukadida J. aspects écologiques et prophylaxie de l'infection nosocomiale à *Acinetobacter baumannii*. La Tunisie Médicale 2008 ; 78 (8-9): 480-3.
- [12] Jaggi N., Sissodia P. et Sharma L., 2012. *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. Journal of Microbiology and Infectious Diseases; 2(2), 57-63.
- [13] Howard A., O'Donoghue M., Feeney A. et Sleator R.D., 2012. *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. Virulence; Volume 3, issue 3.
- [14] Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. J Hosp Infect 1999; 42:201–4.
- [15] Kempf M., Rolain J., Diatta G., Azza S., Samb B., Mediannikov O. et al., 2012. Carbapenem resistance and *Acinetobacter baumannii* in Senegal: The paradigm of a common phenomenon in natural reservoirs. PLoS ONE ; Volume 7, Issue 6.
- [16] Hélène Rivière, *Acinetobacter baumannii* sensibilité aux antibiotique des souches isolées au bloc de réanimation respiratoire consulté le 15/12/2017 .
- [17] Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *A. baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. J Hosp Infect. 1999;42[3]:201–4
- [18] Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol. 1997;35[11]:2819–25.
- [19] Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJK, Bernardis AT, Nemeč A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. Clin Microbiol Infect. 2005;11[4]:329–32.

- [20] Joly-Guillou M-L, M.Kempf. *Acinetobacter* : épidémiologie et diagnostic microbiologique - ClinicalKey. *Biol Med (Paris)*. 2013;8[4]:1–8.
- [21] Nemeč A, Krizová L, Maixnerová M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Ac. Res Microbiol*. 2011;162[4]:393–404.
- [22] Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes and Environments*. 2011;26(2):101–12.
- [23] Fechkeur Y., Thibault M. (1998). *Acinetobacter* : aspect bactériologique, habitat, pouvoir pathogène et sensibilité aux antibiotiques. *Feuillets de Biologie*. 39(222) :39-45.
- [24] Guillou J et al. *Acinetobacter* et infections nosocomiales. *Presse Med* 2002 ; 31 : 651-6.
- [25] Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberan SL, MacDonald U, Schultz LW, Umland TC, Campagnari AA. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infection and Immunity*. 2010 Sep 1;78(9):3993–4000.
- [26] Hidri N. Identification d'*Acinetobacter* spp. au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(441):37-42.
- [27] Bergogne-Berezin E., Towner K. J. (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 9:148- 65
- [28] Towner K. (2006). The Genus *Acinetobacter*. In : *The prokaryotes*. Springer New York 6 :746–758.
- [29] Percival SL, Williams DW. *Acinetobacter*. 2014:35-48.

- [30] Wafi Soukaina, Epidemiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* à l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknés 2017 .
- [31] Touchon M, Cury J, Yoon E-J, Krizova L, Cerqueira GC, Murphy C, *et al.*
The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: origins, mechanisms, and consequences. *Genome Biol Evol.* 2014;6:2866–2882. doi :10.1093/gbe/evu225
- [32] Liu F, Zhu Y, Yi Y, Lu N, Zhu B, Hu Y. Comparative genomic analysis of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates reveals extensive genomic variation and diverse antibiotic resistance determinants. *BMC Genomics.* 2014;15. doi :10.1186/1471-2164-15-1163
- [33] Bouvet PJ, Grimont PA. 1987. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Ann. Inst. Pasteur. Microbiol;* 138 569-78.
- [34] Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 3;**42**(5):692–9.
- [35] Beggs CB, Kerr KG, Snelling AM, Sleight PA. *Acinetobacter* spp. and the Clinical Environment. *Indoor Built Environ.* 2006 Jan 2;**15**(1):19–24.
- [36] Fournier PE, Richet H, Weinstein RA. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 3;**42**(5):692–9.
- [37] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Virulence>
- [38] Roca I, Espinal P., Vila-Farrés X., Vila J. (2012). The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Frontiers in microbiology*, 3

- [39] Gordona N.C., Warehama D.W. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 35: 219–226.
- [40] Y. Obana et al. Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*/analysis of experimental infection in mice. *Microbiol.immunol* 1996; 30 : 645-657.
- [41] P. Dubrous, J. D. Cavallo, Y. Buisson. Sensibilité à la fosfomycine des *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants de serotype O12. *Path Biol* 1997; 45 : 472-478.
- [42] A. Meybek, B. Fantin. De la colonie microbienne à l'infection chez l'homme : le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, importance thérapeutique. *Antibiotiques* 2004 ; 6 : 241-248.
- [43] M. Lahsoune, H. Boutayeb, K. Belabbes, N. EL Mdaghri. Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*Acinétobacter baumannii* dans CHU marocain. 2007; 37: 828- 831.
- [44] M. L. Joly-Guillou. Le point sur *Acinetobacter baumannii*. *Presse Med* 2002; 31 : 1797-1799
- [45] M. L. Joly-Guillou. Les *Acinetobacter*. *Path Biol* 1998; 46 : 245-252.
- [46] B. Hoen, A. Gerard, P. Canton. Les infectios à *Acinetobacter* et autres *Neisseriaceae* (méningocoque et gonocoque exclus). *Maladies infectieuses* 1988; 11: 1-6.
- [47] 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.
- [48] Choi C.H., Lee E.Y., Lee Y.C., Park T.I., Kim H.J., Hyun S.H., Kim S.A., Lee S.K., Lee J.C. (2005). Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol*. 7: 1127-38.

- [49] Longo F., Vuotto C., Donelli G. (2014). Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiologica*. 37 : 119-127.
- [50] Asik G. [Current approaches to explain the virulence of *Acinetobacter baumannii*]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2011;45(2):371-80
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Joly-Guillou M.L. (2005). Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 11: 868-73.
- [55] Shapiro JA, Wencewicz TA. Structure-function studies of acinetobactin analogs. *Metallomics*. 2017;9(5):463-70.
- [56] Shapiro JA, Wencewicz TA. Structure-function studies of acinetobactin analogs. *Metallomics*. 2017;9(5):463-70.
- [57] Zimble D, Penwell W, Gaddy J, Menke S, Tomaras A, Connerly P, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii* 2009. 23-32 p.
- [58] 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.

- [59] Tomaras A.P., Dorsey C.W., Edelman R.E., Actis, L.A. (2003). Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology*. 149: 3473-3484.
- [60] Espinal P., Marti S., Vila J. (2012). Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *Journal of Hospital Infection*. 80: 56-60.
- [61] Rodríguez-Baño J., Marti S., Soto S., Fernández-Cuenca F., Cisneros JM., Pachón J., Pascual A., Martínez-Martínez L., McQueary C., Actis L.A., Vila J. (2008). Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin. Microbiol. Infect.*14: 276-278 .
- [62] King L.B., Swiatlo E., Swiatlo A., McDaniel L.S. (2009). Serum resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*55: 414-421 .
- [63] Vidal R., Dominguez M., Urrutia H., Bello H., Gonzalez G., Garcia A., Zemelman R. (1996). Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii*. *Microbios*. 86 : 49–58.
- [64] Tomaras A.P., Dorsey C.W., Edelman R.E., Actis, L.A. (2003). Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology*. 149: 3473-3484.
- [65] Wroblewska M.M., Sawicka-Grzelak A., Marchel H., Luczak M., Sivan A. (2008). Biofilm production by clinical strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients hospitalized in two tertiary care hospitals. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 53:140-144.
- [66] Donlan R.M. (2001). Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. *Clin. Infect. Dis.* 33: 1387-1392.
- [67] Donlan R.M. (2001). Biofilms and device-associated infections. *Emerging infectious diseases*. 7: 277.

- [68] Trautner B. W., Darouiche R. O. (2004). Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 32 : 177-183.
- [69] Djeribi R., Bouchloukh W., Jouenne T., Mena B. (2012). Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters. *American journal of infection control*. 40: 854-859.
- [70] Loehfelm T.W., Luke N.R., Campagnari A.A. (2008). Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. *J Bacteriol*. 190 : 1036–1044.
- [71] Ishii S., Unno H., Miyata S., Hori K. (2006). Effect of cell appendages on the adhesion properties of highly adhesive bacterium, *Acinetobacter sp.* tol 5. *Biosci Biotechnol. Biochem.* 70 (11): 2635-2640.
- [72] Gohl O., Friedrich A., Hoppert M., Averhoff B. (2006). The thin pili of *Acinetobacter* SP; strain BD413 mediate adhesion to biotic and abiotic surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*. 72(2): 1394-1401.
- [73] Gaddy J.A., Actis L.A. (2009). Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future microbiology*. 4: 273-278.
- [74] Tomaras A.P., Dorsey C.W., Edelman R.E., Actis, L.A. (2003). Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology*. 149: 3473-3484.
- [75] Balestrino D. (2006). Formation de biofilm par *Klebsiella pneumoniae* : facteurs impliqués et rôle du quorum-sensing. Thèse doctorat. Université Blaise Pascal. 183 pages
- [76] J. P. Carpentier, M. Morillon, R. Petrognani, J. D. Carvalho. Infection à bacille pyocyanique. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2003; 8-025-B-50 : 1- 23.
- [77] M. L. Joly-Guillou. Le point sur *Acinetobacter baumannii*. *Presse Med* 2002; 31 : 1797-1799.

- [78] M. L. Joly-Guillou. Les Acinetobacter. Path Biol 1998; 46 : 245-252 .
- [79] Nath N., Hyun J., Ma H., Chilkoti, A. (2004). Surface engineering strategies for control of protein and cell interactions. *Surf. Sci.* 570: 98-110.
- [80] Pamula E., De Cupere V., Dufrene Y.F., Rouxhet P.G. (2004). Nanoscale organization of adsorbed collagen: Influence of substrate hydrophobicity and adsorption time. *J. Colloid Interf. Sci.* 271: 80.
- [81] Characklis W.G., Marchall K.C. (1990). Biofilms : a basis for an interdisciplinary approach in Biofilms. Characklis W.G and Marchall K.C edition. Wiley-intersciences, New York.
- [82] Van Loosdrecht M.C., Lyklema J., Norde W., Zehnder A.J. (1990). Influence of interfaces on microbial activity. *Microbiol Rev.* 54 :75 – 87.
- [83] Baillif S., Hartmann D., Freney J., Kodjikian L. (2010). Implant intraoculaire et adhésion bactérienne : influence des conditions environnementales, des propriétés bactériennes et des caractéristiques du matériau. *Journal français d'ophtalmologie.* 33 : 210-221.
- [84] Branger A., Richer M., Roustel S. (2007). Microbiochimie et alimentation. Edition Educagri : 133-39.
- [85] Mittelman M.W. (1996). Adhesion to biomaterials. *Bacterial Adhesion: molecular and ecological diversity.* New York: Wiley-Liss, Inc. 89-127.
- [86] Miller M.B., Bassler B.L. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 55:165-99.
- [87] Joly-Guillou M.L. (2005). Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 11: 868-73.

- [88] 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.
- [89] Weber BS, Harding CM, Feldman MF. Pathogenic *Acinetobacter*: from the Cell Surface to Infinity and Beyond. *Journal of Bacteriology*. 2016;198(6):880-7.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] Kwon SO, Gho YS, Lee JC, Kim SI. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS microbiology* 1 2009;297(2):150-6.
- [93] Smith MG, Gianoulis TA, Pukatzki S, Mekalanos JJ, Ornston LN, Gerstein M, Snyder M. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev* 2007; 21 (5): 601-14.
- [94] Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, Thorn KA, Snyder GM, Day HR, Perencevich EN. Frequent Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010 Jul ;31(7):716–21.
- [95] Bernardts AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, Van der Reijden TJ, Vanden Broek PJ. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look Inside Your Medical Equipment. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004 Nov 2;25(11):1002–4.
- [96] Whitman TJ, Qasba SS, Timpone JG, Babel BS, Kasper MR, English JF, Sanders JW, Hujer KM, Hujer AM, Endimiani A, Eshoo MW. Occupational Transmission of

Acinetobacter baumannii from a United States Serviceman Wounded in Iraq to a Health Care Worker. 2008 Aug 15;47(4):439–43.

[97] Spellberg B, Bonomo RA. "Airborne assault": a new dimension in *Acinetobacter baumannii* transmission. *Critical Care Medicine*. 2013 Aug ;41(8):2042–4.

[98] Rock C, Harris AD, Johnson JK, Bischoff WE, Thom KA. Infrequent Air Contamination With *Acinetobacter baumannii* of Air Surrounding Known Colonized or Infected Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015 Jul 31;36(7):830–2.

[99] Phillips M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015; 2552-2558 p.

[100] Fu Q, Ye H, Liu S. Risk factors for extensive drug-resistance and mortality in geriatric inpatients with bacteremia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2015;43[8]:857–60.

[101] Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11[3]:134.

[102] Gomez J., Simarro E., Banos V., Requena L., Ruiz J., Garcia F. Canteras M., Valdés M. (1999). Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis.* 18:358-361.

[103] Lukuke H.M, et al. *Nosocomial urinary tract and surgical site infection rates in the Maternity Ward at the General Referral Hospital in Katuba, Lubumbashi, Democratic Republic of the Congo*. *The Pan African medical journal* 2017;28: 57-57.

[104] Zegmout A, et al. *Profil de résistance des pneumopathies à l'Acinetobacter Baumannii*. *Revue des Maladies Respiratoires* 2017;34: A104.

[105] Zenkhri F. (2006). Dispositifs invasifs en unité de réanimation pédiatrique : étude

prospective sur 12 mois, de la pose à l'ablation. *Thèse pour le Doctorat en médecine diplôme d'état*. Paris

- [106] Delbos V. Manifestations cliniques et traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012 Apr 30;2012(441):59-65.
- [107] Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN. Seasonal and Temperature- Associated Increases in Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections among Hospitalized Patients. *PLOS ONE*. 2011;6: e25298. doi : 10.1371/journal.pone.0025298
- [108] Hygis N. (1998). *Hygiène hospitalière*. Presses Universitaires Lyon. p: 75-76.
- [109] Metan G, Alp E, Aygen B, Sumerkan B. *Acinetobacter baumannii* meningitis in post-neurosurgical patients: clinical outcome and impact of carbapenem resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 May 25;60(1):197-9.
- [110] Zohoun A, et al. *Méningite nosocomiale postopératoire à Acinetobacter baumannii multirésistant en neurochirurgie : à propos d'un cas*. *Pathologie Biologie* 2012;**60**(2): e6-e8.
- [111] Nie XM, Huang PH, Ye QF, Wan QQ. The Distribution, Drug Resistance, and Clinical Characteristics of *Acinetobacter baumannii* Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2015;47:2860–2864. doi : 10.1016/j.transproceed.2015.09.037
- [112] Munier A-L, Biard L, Rousseau C, Legrand M, Lafaurie M, Lomont A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquisition during an outbreak in a burns unit. *J Hosp Infect*. 2017 ; doi : 10.1016/j.jhin.2017.07.020
- [113] Oncul O, et al. *Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake*. *J Hosp Infect* 2002;**51**(1): 47-51.

- [114] Sumba Harrison Suso M. 2012. Coût de l'infection nosocomiale au CHU Hassan II de fes (apropos de 50 cas). [Thèse]. Université sidi Mohammed Ben Abdellah, Fes (Maroc). P98.
- [115] Ben Arab N., Maaloul I., Hammami B., Marrakchi C.H., Hammami A., Ben Jemaa M.2007. Les infections urinaires nosocomiales étude de 48 cas. Tunis Infect.,1(4):16- 21.
- [116] Amelie P, Olivier Mimosz., William C. Pharmacologie des antibiotiques en réanimation. SFAR, Poitiers : 2013
- [117] Bakalar N. Penicillin, 1940. The New York Times [Internet]. 23 févr 2009 ; Disponible sur: <http://www.nytimes.com/2009/02/24/health/24firs.html>
- [118] StoesserN , SheppardAE, Pankhurst L, Maio ND, Moore CE, Sebra R, et al, Evolutionary History of the Global Emergence of the Esherichia coli Epidemic Clone ST131. mBio. 2016 ;7(2) :e02162-15.
- [111] (en) Ronald Bentley et J.W. Bennett, « What Is an Antibiotic? Revisited », *Advances in Applied Microbiology*, vol. 52, 2003, p. 303-331
- [120] Morghad Touhami. Surveillance et connaissance des attitudes et comportements des médecins et autres sur l'usage des antibiotiques et leur résistance [mémoire]. [Tlemcen]: Université Aboubekr Belkaïd; 2013. 20. Van Bambeke F, Pharm S. Pharmacol
- [121] mécanisme génétique de résistance des bactéries - Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/search>
- [122] <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines/>
- [123] https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies_infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/carbap%C3%A9n%C3%A8mes

[124] https://fr.wikipedia.org/wiki/Aminoside#Structure_chimique

[125] Boukhatem Louiza. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif nonfermentants isolés au niveau du service de réanimation du CHU de Tlemcen [mémoire]. Université Aboubekr Belkaid Tlemcen; 2013

[126] Boukhatem Louiza. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif nonfermentants isolés au niveau du service de réanimation du CHU de Tlemcen [mémoire]. Université Aboubekr Belkaid Tlemcen; 2013

[127] <https://microbiologieclinique.com/polymixine.html?fbclid=IwAR3JaHmuM7Xyo99AvDf1A9UYa1Ug1KZr3vf9-iSjliXybtSQZVTj6Sm6tMg>

[128] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>

[129] Rao R.S., Karthika R.U., Singh S.P., Shashikala P., Kanungo R., Jayachandran S., Prashanth K. (2008). Correlation between biofilm production and multiple drug resistance in imipenem resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 26: 333-337.

[130] Mansour W., Bouallegue O., Dahmen S., Boujaafar N. (2008). Caractérisation des mécanismes enzymatiques de résistance aux b-lactamines chez des souches de *Acinetobacter baumannii* isolées à l'hôpital universitaire Sahloul, Sousse en Tunisie (2005). *Pathol. Biol*. 56: 116-120.

[131] Corvec S., Caroff N., Espaze E., Giraudeau C., Drugeon H., Reynaud A. (2003). AmpC cephalosporinase hyperproduction in *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *J Antimicrob Chemother*. 52: 629–35.

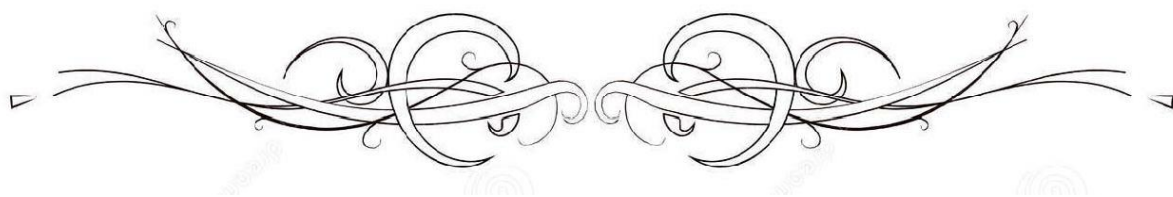
[132] Elouennass M., Bajou T., Lemnouer AH., Foissaud V., Hervé V., Baaj A.J. (2002). *Acinetobacter baumannii* : étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc. *Med. Mal. Infect*. 33: 361-364.

[133] Hassaine H. (2008). Écologie bactérienne et lutte contre l'infection nosocomiale. Thèse de Doctorat Université de Tlemcen, Algérie.

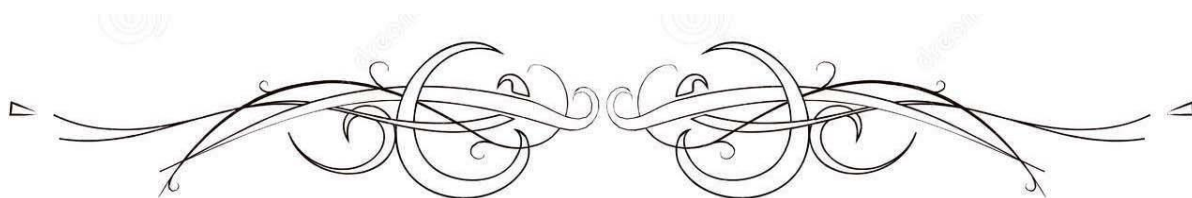
- [134] Peleg A., Seifert H., Paterson D. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol.Rev.* 21: 538-582.
- [135] antibiogramme schéma-Recherche Google [Internet]. Disponible sur: <https://www.google.fr/>
- [136] Vaux, S., Nguyen, E., Alleaume, S., Blanckaert, K., Galas, M., Poujol, I., Venier, A.-G., Bernet, C., Carbonne, A., Simon, L., Sénéchal, H., Courvalin, P., Jeannot, K., Thiolet, J.-M., Coignard, B., 2012. Signalement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème, France, août 2001-mai 2011. *Bull. Epidemiol. Hebd.*
- [137] Kempf, M., Rolain, J.-M., 2012. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents* 39, 105–114.
- [138] Lob, S.H., Hoban, D.J., Sahn, D.F., Badal, R.E., 2016. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 47, 317–323.
- [139] Weiner, L.M., Webb, A.K., Limbago, B., Dudeck, M.A., Patel, J., Kallen, A.J., Edwards, J.R., Sievert, D.M., 2016. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 37, 1288–1301.
- [140] Zilberberg, M.D., Nathanson, B.H., Sulham, K., Fan, W., Shorr, A.F., 2016. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Crit. Care Lond. Engl.* 20, 221.
- [141] Samy Figueiredo. *Acinetobacter* sp et réservoir de gènes de carbapénémases. Human health and pathology. 2011 Université Paris Sud -Paris XI

- [142] Espinal P, Roca I, Vila J. Clinical impact and molecular basis of antimicrobial resistance in non-baumannii *Acinetobacter*. *Future Microbiol* 2011;6(5): 495-11.
- [143] Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):123-30.
- [144] Mammeri Hedi. 2007-2008 Mécanismes de résistance aux antibiotiques Du d'antibiothérapie université de Picardie Jules Verne.
- [145] G. Vallet. Mécanismes de résistance des microorganismes aux antibiotiques 16èmes Journées d'Hygiène et de Lutte contre les Infections nosocomiales 2008.
- [146] P. Courvalin. La résistance des bactéries aux antibiotiques: combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques bulletin académique France. 2008;N°1:7-12.
- [147] Magnait, S., P. Corvallis, and T. Lambert., 2001. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents. Chemother* 45 3375-80.
- [148] Figueiredo Samy, *Acinetobacter* spp et réservoir de gènes de carbapénèmases 2011
- [149] Saleem AF, Shah MS, Shaikh AS, Mir F, Zaidi AKM. *Acinetobacter* species meningitis in children: a case series from Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5[11]:809–14.
- [150] G. Vallet. Mécanismes de résistance des microorganismes aux antibiotiques 16èmes Journées d'Hygiène et de Lutte contre les Infections nosocomiales. 2008.
- [151] Espinal P, et al. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(11): 1097-103.
- [152] Joly-Guillou M.L, al. Infections dues à *Acinetobacter baumannii*. *Médecine et Maladie Infectieuses* 1993;23: 67-72.

- [153] JJ. Picazo, C. Betriu, I. Rodriguez-Avial, E. Culebras, M. Gomez, F. Lopez. Antimicrobial resistance surveillance: Vira study 2006. *Microbiol Infect.* 2006;24:617-28.
- [154] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, Wang F, Jiang XF, Xu YC, et al. Tendances de résistance parmi les isolats cliniques en Chine signalées dans le cadre de la surveillance CHINET de la résistance bactérienne, 2005-2014. *Microbiologie clinique et infection : la publication officielle de la Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses.* 2016;22 Suppl 1:S9-14. Publication en ligne du 24/03/2016. pmid : 27000156.
- [155] Hu F, Guo Y, Yang Y, Zheng Y, Wu S, Jiang X, et al. Résistance signalée par le réseau chinois de surveillance antimicrobienne (CHINET) en 2018. *Journal européen de microbiologie clinique et maladies infectieuses : publication officielle de la Société européenne de microbiologie clinique.* 2019;38(12):2275–81. Publication en ligne du 04/09/2019. pmid : 31478103.
- [156] Euzeby J.P. (2003). *Acinetobacter*. *Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire*.
- [157] Bouvet, P.J.M., and Grimont, P.A.D. (1986). Taxonomy of the Genus *Acinetobacter* with the Recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and Emended Descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 36, 228–240 .



Résumé



Résumé

Acinetobacter baumannii est un pathogène bactérien opportuniste, multirésistant et invasif. Ce germe est un coccobacille à Gram négatif, aérobic, pléomorphe, non sporulé et immobile souvent lié aux infections nosocomiales notamment chez les personnes immunodéprimées en particulier celles soumises à une hospitalisation de longue durée (> 90 jours). Grâce à sa propagation rapide, il a été démontré qu'il colonisait la peau et qu'il était isolé en grand nombre depuis les sécrétions oropharyngées et respiratoires des individus infectés pouvant conduire à de graves pneumonies, méningites, bactériémies, infections des voies urinaires, et peut même aller à d'autres complications sanitaires telles que les septicémies. Afin de contrôler l'épidémiologie d'*A.baumannii* dans le système de santé moderne, une maîtrise des infections liées à cette bactérie nécessite une bonne connaissance de la pathogénèse et des mécanismes de résistances, parmi les facteurs de virulences qui contribuent à cette pathogénie, y compris les porines, les polysaccharides capsulaires, les lipopolysaccharides, les vésicules de la membrane externe, la production de biofilms ainsi que les systèmes d'acquisition de métaux et les systèmes de sécrétions de protéines. Parallèlement, *A.baumannii* a pu acquérir divers mécanismes de résistances complexes en lui conférant un phénotype multirésistant à la majorité des antibiotiques, y compris l'acquisition de lactamases, les changements de pompe à efflux, d'imperméabilité et de mutations cibles d'antibiotiques.

Ce travail a pour objectif d'étudier le progrès des degrés de résistance d' *A.baumannii* pour les familles d'antibiotiques les plus utilisées en milieu hospitalier en effectuant un compte rendu comparatif des données scientifiques enregistrées entre 2006 et 2020 dans l'intention de sélectionner les molécules actives sur ce pathogène. D'après les résultats discutés au préalable, *A.baumannii* a connu une croissance rapide d'antibiorésistance dans divers pays, principalement envers : les bêta-lactamines , les quinolones et les aminosides à l'exception de la colistine qui a conservé son efficacité totale pour vaincre cette bactérie . Par conséquent, la résistance de ces souches isolées représente de nos jours une menace pour la santé publique et généralement conduit les cliniciens vers des impasses thérapeutiques et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien des établissements de santé et l'application stricte des mesures d'hygiène.

Mots clés : *A .baumannii* , antibiorésistance , infections nosocomiales , phénotype

ملخص

راكدة بومانية عبارة عن بكتيريا إنتهازية شديدة العدوى، متعددة المقاومة والغزو، هذه الجرثومة عبارة عن بكتيريا سالبة الغرام ، هوائية ، متعددة الأشكال ، غير مبوغة وغير متحركة، غالبًا ما ترتبط بالعدوى في المستشفيات ، لا سيما عند الأشخاص الذين (< 90 يومًا). بفضل يعانون من نقص في المناعة ، ولا سيما أولئك الذين يخضعون لدخول المستشفى على المدى الطويل انتشاره السريع، فقد ثبت أنه يستعمر الجلد ويعزل بأعداد كبيرة من إفرازات الفم والبلعوم والجهاز التنفسي للأفراد المصابين. مما قد يؤدي إلى الالتهاب الرئوي الحاد والتهاب السحايا وتجرثم الدم والتهابات في المسالك البولية، ويمكن أن يستمر لمضاعفات صحية أخرى مثل تعفن الدم. من أجل التحكم في العدوى التي تسببها راكدة بومانية في النظام الصحي الحديث، يجب السيطرة على الوبائيات المتعلقة بهذه بكتيريا عن طريق معرفة جيدة للآليات المتسبب في المرض والمقاومة، من بين عوامل الخطورة التي تساهم في هذا المرض، بما في ذلك البورن ، عديد السكاريد المحفظي ، عديدات السكاريد الدهنية ، حويصلات الغشاء الخارجي ، إنتاج الأغشية الحيوية وكذلك أنظمة اكتساب المعادن وأنظمة إفراز البروتين. في الوقت نفسه، تمكنت راكدة بومانية من اكتساب آليات مقاومة معقدة مختلفة من خلال منحها نمطًا ظاهريًا متعدد المقاومة لمعظم المضادات الحيوية، بما في ذلك اكتساب اللاكتامازات ، التغيرات في مضخة التدفق ، عدم النفاذية ، والطفرات المستهدفة للمضادات الحيوية .

يهدف هذا العمل إلى دراسة تقدم مستويات المقاومة عند راكدة بومانية لعائلات المضادات الحيوية الأكثر استخدامًا في المستشفيات من خلال إجراء تقرير مقارن للبيانات العلمية المسجلة بين عامي 2006 و 2020 في نية اختيار الجزيئات النشطة على هذا العامل الممرض. وفقًا للنتائج التي تمت مناقشتها سابقًا ، شهدت راكدة بومانية نموًا سريعًا في مقاومة المضادات الحيوية في العديد من البلدان ، وبشكل رئيسي تجاه: بيتا لاكتام ، كينولون وأمينوغليكوزيدات باستثناء الكوليسيتين الذي احتفظ بفعاليتها الكاملة لهزيمة هذه البكتيريا. وبالتالي ، فإن مقاومة هذه السلالات المعزولة في الوقت الحاضر تمثل تهديدًا للصحة العامة وتفقد الأطباء عمومًا نحو طرق علاجية ووبائية مسدودة ، ومن هنا تأتي الحاجة إلى إنشاء نظام مراقبة البيئة الميكروبية للمرافق الصحية والتطبيق الصارم لتدابير النظافة .

الكلمات المفتاحية : راكدة بومانية ، مقاومة المضادات الحيوية ، التهابات المستشفيات ، النمط الظاهري

Abstract

Acinetobacter baumannii is an opportunistic, multi-resistant and invasive bacterial pathogen. This germ is a Gram-negative, aerobic, pleomorphic, non-sporulated and immobile coccobacillus often linked to nosocomial infections, particularly in immunocompromised people, in particular those subject to long-term hospitalization (> 90 days). Thanks to its rapid spread, it has been shown to colonize the skin and to be isolated in large numbers from the oropharyngeal and respiratory secretions of infected individuals which can lead to severe pneumonia, meningitis, bacteremia, urinary tract infections, and can even go on to other health complications such as sepsis. In order to control the epidemiology of *A.baumannii* in the modern health system, controlling infections linked to this bacterium requires a good knowledge of the pathogenesis and resistance mechanisms, among the virulence factors that contribute to this pathogenesis, y include porins, capsular polysaccharides, lipopolysaccharides, outer membrane vesicles, biofilm production as well as metal acquisition systems and protein secretion systems. At the same time, *A.baumannii* was able to acquire various complex resistance mechanisms by conferring on it a phenotype multi-resistant to the majority of antibiotics, including the acquisition of lactamases, changes in efflux pump, impermeability and target mutations of antibiotics.

This work aims to study the progress of the resistance levels of *A.baumannii* for the families of antibiotics most used in hospitals by carrying out a comparative report of the scientific data recorded between 2006 and 2020 in the intension of select the molecules active on this pathogen. According to the results discussed previously, *A.baumannii* has experienced a rapid growth in antibiotic resistance in various countries, mainly towards: beta-lactams, quinolones and aminoglycosides with the exception of colistin which has retained its total effectiveness. to defeat this bacteria. Consequently, the resistance of these isolated strains nowadays represents a threat to public health and generally leads clinicians towards therapeutic and epidemiological dead ends, hence the need for the establishment of a surveillance system. microbial environment of health facilities and the strict application of hygiene measures.

key words : *Acinetobacter baumannii* , antibiotic resistance, nosocomial infections, phenotype.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie Moléculaire des microorganismes (B.M.M)

Titre : Etude phénotypique de la résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

Résumé

Acinetobacter baumannii est un pathogène bactérien opportuniste, multirésistant et invasif. Ce germe est un coccobacille à Gram négatif, aérobie, pléomorphe, non sporulé et immobile souvent lié aux infections nosocomiales notamment chez les personnes immunodéprimées en particulier celles soumises à une hospitalisation de longue durée (> 90 jours). Grâce à sa propagation rapide, il a été démontré qu'il colonisait la peau et qu'il était isolé en grand nombre depuis les sécrétions oropharyngées et respiratoires des individus infectés pouvant conduire à de graves pneumonies, méningites, bactériémies, infections des voies urinaires, et peut même aller à d'autres complications sanitaires telles que les septicémies. Afin de contrôler l'épidémiologie d'*A.baumannii* dans le système de santé moderne, une maîtrise des infections liées à cette bactérie nécessite une bonne connaissance de la pathogénèse et des mécanismes de résistances, parmi les facteurs de virulences qui contribuent à cette pathogénie, y compris les porines, les polysaccharides capsulaires, les lipopolysaccharides, les vésicules de la membrane externe, la production de biofilms ainsi que les systèmes d'acquisition de métaux et les systèmes de sécrétions de protéines. Parallèlement, *A.baumannii* a pu acquérir divers mécanismes de résistances complexes en lui conférant un phénotype multirésistant à la majorité des antibiotiques, y compris l'acquisition de lactamases, les changements de pompe à efflux, d'imperméabilité et de mutations cibles d'antibiotiques.

Ce travail a pour objectif d'étudier le progrès des degrés de résistance d' *A.baumannii* pour les familles d'antibiotiques les plus utilisées en milieu hospitalier en effectuant un compte rendu comparatif des données scientifiques enregistrées entre 2006 et 2020 dans l'intention de sélectionner les molécules actives sur ce pathogène. D'après les résultats discutés au préalable, *A.baumannii* a connu une croissance rapide d'antibiorésistance dans divers pays, principalement envers : les bêta-lactamines , les quinolones et les aminosides à l'exception de la colistine qui a conservé son efficacité totale pour vaincre cette bactérie . Par conséquent, la résistance de ces souches isolées représente de nos jours une menace pour la santé publique et généralement conduit les cliniciens vers des impasses thérapeutiques et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien des établissements de santé et l'application stricte des mesures d'hygiène.

Mot clés : *A .baumannii* , antibiorésistance , infections nosocomiales , phénotype

Membre du jury : Abdelaziz Ouided (Maitre de conférences B – UFM 1 Constantine) .

Meziani Meriem (Maitre de conférences B – UFM 1 Constantine).

Benkahoul Malika (Maitre de conférences A - UFM 1 Constantine).

Présentée par : BADACHE Mohamed Redha
BOUARIOUA Rihab Rahma
CHARI Sara Norhene

Année universitaire : 2020-2021