



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences
de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie

Mémoire

Présenté par

Arib Asmaa

Ouici Ismahane Sabrina

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Microbiologie fondamentale

Thème

**Caractérisation génétique de la résistance aux antibiotiques chez
*Acinetobacter baumannii***

Soutenu le : 30/ 06 / 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Dr	MESLI Asma	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	Dr	BELLIFA Samia	MCB	Université de Tlemcen
Encadreur	Pr	REBIAHI Sid Ahmed	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

REMERCIEMENTS

Tous d'abord nous remercions le bon Dieu tout puissant pour son aide et pour nous avoir donné la patience et la volonté pour réussir ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent plus particulièrement nos encadrants le Pr. REBIAHI Sid Ahmed qui a bien accepté de diriger ce mémoire. Nous lui disons « Merci » pour son aide, ses encouragements continus, sa patience et ses judicieux conseils tous le long de ce mémoire.

Nous aimerions témoigner notre gratitude à Mme MESLI Asma, maitre de conférences B d'avoir accepté de présider ce jury

Nos remerciements vont à Mme BELLIFA Samia, maitre de conférences A, d'avoir bien voulu examiner et porter un jugement sur notre travail.

Nous remercions les enseignants du département de Biologie qui ont assuré notre formation universitaire.

Nous exprimons toute notre admiration à nos familles, nos amis et tous nos proches qui nous ont accompagnées, aidées, soutenues et encouragées durant tout le parcours de nos études.

DEDICACES

*Du profond de mon cœur ; je dédie à ceux qui me sont chers : A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, Celui qui s'est toujours sacrifié ; et as été à mes côtés pour me soutenir et encourager, pour voir ma réussite, je lui confirme mon attachement et profond respect à toi mon père « **ABDELLAH** ». Quoique je fasse, je ne pourrai jamais te rendre ce que tu as fait pour moi. Que Dieu t'accorde longue vie afin que je puisse à mon tour comblé de bonheur. je t'aime.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect ; mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu m'as consenti pour mon instruction et mon bien être ton affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté à toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles à toi ma mère « **AMARIA** ». Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu m'as porté depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, le très haut ; t'accorde santé, bonheur et longue vie. Je t'adore.*

*A mes chers frères : **FARID, MOHAMMED, OUSSAMA** et mes sœurs : **FATIMA ZOHRA, AMIRA**. Vos conseils et encouragements m'ont été toujours d'un grand secours Ces quelques lignes ne sauront exprimer tout l'amour que je vous porte. Puisse que dieu vous procure santé, bonheur, réussite et prospérité que vous méritez.*

*A **Ismahen Sabrina**, ma meilleure amie, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à mon binôme travailler, pour son soutien moral. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ces années d'études ma chérie.*

*A **Marwaa**, ma meilleure amie aussi, pour ses soutiens moraux et ses précieux conseils tout au long de mes études*

*À mes chères amies : **Ines, Wafaa, Meriem, Hadjer**, et mes collègues et à toute ma promotion de Microbiologie fondamentale 2021-2022.*

Et à tous mes proches.

Asmaa

C'est avec profonde gratitude et sincères mots que je dédie ce travail de fin d'étude

A ma très chère mère Fatiha,

Tu as toujours été pour moi la mère exemplaire, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et la présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père Chafik,

Je tiens à honorer l'homme que tu es. Grace à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité, je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension, ...ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. J'implore le tout puissant qu'il t'accorde une bonne santé. "

" Je dédie ce mémoire comme fruits de vous dévouement et de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation. "

A mes chers frères Walid et Mohammed et ma sœur chérie Manel,

En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avais apportée. Vous m'avais soutenues, réconfortés et encouragés. Puissent nos liens se consolider et se pérenniser encore plus.

Mes très chers amies Belkiss, Meriem, Wafaa, Saoussen et Asma,

En temoinage de notre amitié et de nos bons moments ensemble, je vous souhaite le bonheur et la santé absolue dans vos vies et un avenir plain de réussites.

*Et sans oublier mon binôme et ma meilleur amie **Arib Asma** ta connaissance restera celle qui je n'oublierais jamais, je te remercie de ton soutien moral ta patience et ta compréhension tout au long de ce mémoire.*

Ismahane Sabrina

الملخص :

يمثل *Acinetobacter* حاليًا نموذجًا فعالًا بشكل خاص للتكيف من حيث مقاومة المضادات الحيوية. على مدار الأربعين عامًا الماضية، تحولت هدهالبكتيريا، التي تمثلها أنواع البوماني بشكل أساسي، من حالة "البكتيريا ذات الاهتمام القليل في علم العدوى" لأنها ليست مسببة للأمراض وحساسة للغاية لمعظم المضادات الحيوية التي تم تسويقها في ذلك الوقت، إلى حالة المتصدر. تعد بكتيريا "المقاومة المتعددة" للمضادات الحيوية رائدة أحيانًا في هذا المجال الواسع. إن قدرتها على الانتشار في بيئة المستشفى، لاكتساب آليات مقاومة سريعة تؤدي أحيانًا إلى مآزق علاجية، جعلت *A. baumannii*، وهي بكتيريا يتم الإعلان عنها أحيانًا وغالبًا ما يخشى منها في وحدات العناية المركزة. تنوع آليات المقاومة التي طورتها هذه الأنواع مثير للإعجاب: إنزيمات التعطيل، ومضخات التدفق، وعدم النفاذية، وتعديل الهدف. وينطبق الشيء نفسه على الدعامة الجينية (الطفرات، واكتساب النيقولات، والبلازميدات، والإنتاجونات، وتسلسلات إدخال المحفز، وما إلى ذلك). في أصل هذه العمليات، هناك قدرة على دمج المواد الجينية من الأنواع المتشابهة إلى حد ما وراثيًا. أحد الأمثلة اللافتة للنظر هو تنوع الإنزيمات التي تمنح مقاومة للكاربابينيمات. هذه المقاومة مقلقة بشكل خاص منذ تسعينيات القرن الماضي، وهو تاريخ ظهور سلالات مفرطة الإنتاج من السيفالوسبورينات، كانت الكاربابينيمات هي المضادات الحيوية المرجعية لعدوى البكتيريا الأسينية. إن المظهر المصاحب لمقاومة الفلوروكينولوناتوالأمينوغليكوزيدات قد أعطى هذه البكتيريا حالة بكتيريا متعددة المقاومة أو *BMR*.

الكلمات المفتاحية : *Acinetobacter*, المقاومة, المضاد الحيوي, الجينات,

Résumé :

Le genre *Acinetobacter* représente aujourd'hui un modèle d'adaptation particulièrement efficace en termes d'antibiorésistance.

Pendant ces dernières 40 ans, *Acinetobacter* principalement représenté par l'espèce *baumannii*, est passé du statut de « bactérie sans grand intérêt en infectiologie » car peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques commercialisés à cette époque, à celui de bactérie championne de la « multi-résistance » aux antibiotiques, parfois pionnière dans ce vaste domaine. Sa capacité à disséminer dans l'environnement hospitalier, à acquérir rapidement des mécanismes de résistance conduisant parfois à des impasses thérapeutiques a fait d'*A. baumannii* une bactérie parfois médiatisée et souvent redoutée des services de soins intensifs. La diversité des mécanismes de résistance développés par cette espèce est impressionnante : enzymes d'inactivation, pompes à efflux, imperméabilité, modification de cibles. Il en est de même pour les supports génétiques (mutations, acquisition de transposons, plasmides, intégrons, séquences d'insertion promotrice). À l'origine de ces processus, existe une capacité à intégrer du matériel génétique issu d'espèces génétiquement plus ou moins proches. L'un des exemples les plus marquants est la diversité des enzymes conférant la résistance aux carbapénèmes. Ces résistances sont particulièrement préoccupantes puisque depuis les années 90, date de l'émergence des souches hyperproductrices de céphalosporinases, les carbapénèmes représentent les antibiotiques de référence des infections à *Acinetobacter*. L'apparition concomitante de la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides a donné à cette bactérie le statut de bactérie multi-résistante ou BMR.

Mots clés : *Acinetobacter*, Résistance, Antibiotique, Gènes.

Abstract :

The *Acinetobacter* genus currently represents a particularly effective model of adaptation in terms of antibiotic resistance.

Over the past 40 years, *Acinetobacter*, mainly represented by the *baumannii* species, has gone from the status of "bacteria of little interest in infectiology" because it is not very pathogenic and sensitive to most antibiotics marketed at that time, to that of the champion bacterium of the "multi-resistance" to antibiotics, sometimes a pioneer in this vast field. Its ability to disseminate in the hospital environment, to quickly acquire resistance mechanisms sometimes leading to therapeutic impasses has made *A.baumannii*, a bacterium that is sometimes publicized and often feared in intensive care units. The diversity of resistance mechanisms developed by this species is impressive: inactivation enzymes, efflux pumps, impermeability, target modification. The same is true for genetic supports (mutations, acquisition of transposons, plasmids, integrons, promoter insertion sequences, etc.). At the origin of these processes, there is an ability to integrate genetic material from species that are genetically more or less similar. One of the most striking examples is the diversity of enzymes conferring resistance to carbapenems. This resistance is particularly worrying since since the 1990s, the date of the emergence of hyperproductive strains of cephalosporinases, carbapenems have been the reference antibiotics for *Acinetobacter* infections. The concomitant appearance of resistance to fluoroquinolones and aminoglycosides has given this bacterium the status of multi-resistant bacterium or BMR.

Keywords: Acinetobacter, Resistance, Antibiotic, Genes.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations -----	I
Liste des tableaux-----	III
Liste des figures -----	IV
Liste des annexes-----	V
INTRODUCTION -----	1

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 : Les antibiotiques

1-Définition-----	4
2- Classes et modes d'action -----	4
2-1- β - lactamines -----	6
2-2- Quinolones/Fluoroquinolones -----	7
2-3- Aminocyclitolés et les tétracyclines -----	8
2-4- Sulfamides -----	9
2-5- Polymyxines -----	10

Chapitre 02 : Le genre *Acinetobacter*

1-Historique et taxonomie -----	11
2- Habitat et classification -----	11
3- Caractéristiques bactériologique -----	13
3-1- Morphologie et structure -----	13
3-2- Caractéristiques culturels -----	14
3-3- Caractéristiques biochimiques -----	14
4- Pouvoir pathogène -----	15
5- Epidémiologie -----	15
6- Facteurs de virulence -----	16

7- Biofilm chez <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	17
Chapitre 03 : Mécanismes de résistance chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	
1-La résistance naturelle -----	19
2-La notion MDR/XDR/PDR chez <i>Acinetobacter spp</i> -----	20
3-Les mécanismes de résistance aux antibiotiques -----	21
3-1-Les beta-lactamines -----	22
3-1-1-Les bêta-lactamase -----	22
3-1-2-Protéines de la membrane externe -----	24
3-1-3-Protéine liant les Pénicillines (PLP) -----	25
3-1-4-Pompes d’efflux -----	25
3-2-Les aminoglycosides -----	27
3-3-Les fluoroquinolones -----	28
3-4-Les tétracyclines -----	30
3-5-Les sulfamides -----	30
3-6-La colistine -----	32
4- Résistance d’ <i>Acinetobacter baumannii</i> durant le Covid-19 -----	32

DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENT DES ARTICLES

1-Matériels et méthodes -----	35
1-1-L’isolement et l’identification -----	35
1-2-Tests de sensibilité aux antibiotiques -----	35
1-3-Extraction de L’ADN et PCR -----	36
2-Résultats et discussion -----	38
Conclusion -----	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	44
Annexes -----	65

Liste des abréviations

AAC : les Acétyltransférases

AAD : les nucléotidyltransférases

A.b : *Acinetobacter baumannii*

A.baumannii : *Acinetobacter baumannii*

ABC : Cassette de liaison à l'ATP

ADC : Céphalosporinase dérivée d'*Acinetobacter*

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AG : les AminoGlycosides

ANT : les nucléotidyltransférases

APH : les Phosphotransférases

ARN : Acide RiboNucléique

ARNr : Acide RiboNucléique ribosomique

ARNt : Acide RiboNucléique de transfère

ATP : acide Adénosine TriPhosphorique

bla: Gène codant une β -lactamase

β LSE: β -Lactamase à Spectre Etendu

CHDL: β -lactamase de classe D hydrolysant les carbapénèmes

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DHF : acide DiHydroFolique

DHPS : la Dihydroptéroate Synthase

DMT : Superfamille des transporteurs de médicaments/métabolites

E.coli : *Escherichia coli*

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

EMA : les Enzymes Modificatrices d'Aminoglycosides

ESAC : AmpC à spectre étendu

GTP : Guanosine TriPhosphate

gyrA : gène code pour l'ADN gyrase

IMP : les imipénémases

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

MATE: Extrusion de plusieurs médicaments et composés toxiques

MBL: Metallo- β -lactamases

MDR: MultiResistant

MDRAB : *Acinetobacter baumannii* multiresistant

MFS : superfamille des facilitateurs majeurs

MGE : les Eléments Génétiques Mobiles

NDM : les MBL de New Delhi

Omp : Protéine de la membrane externe

PABA : Acide Para-AminoBenzoïque

PACE : Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux

PAD : PhénylAlanine Désaminase

PLP : Protéines de Liaison des Pénicillines

parC : gène code pour l'ADN topoisomérase IV

QRDR : la Région Déterminant de la Résistance aux Quinolones

RND : Les pompes de type famille résistance/nodulation/division cellulaire

RPP : les Protéines de Protection Ribosomales

Ser : acide aminé sérine

UTS : Unités de soins intensives

VIM : les MBL codées par les intégrons de Verona

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Classification des antibiotiques selon la nature chimique -----	5
Tableau 02 : Mécanisme d'action et class des beta-lactamines -----	6
Tableau 03 : Evolution des générations des fluoroquinolones et leurs activités antibactériennes -----	7
Tableau 04 : Mécanisme et spectre d'action des Aminosides et Tétracyclines -----	8
Tableau 05 : Description des espèces appartenant au genre <i>Acinetobacter</i> -----	12
Tableau 06 : Caractéristiques biochimiques d' <i>Acinetobacter</i> -----	14
Tableau 07 : Principaux facteurs de virulence identifiés pour <i>Acinetobacter</i> -----	16
Tableau 08 : Les β -lactamases et les porines reposable de la résistance aux bêta- lactamines chez <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	26
Tableau 09 : les gènes et les séquences nucléotidiques des pompes d'efflux majeur chez <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	31
Tableau 10 : Séquences d'amorce -----	37

Liste des Figures

Figure 01 :Mécanisme d'action de la Colistine au niveau de la membrane de bactérie Gram négative -----	10
Figure 02 : <i>Acinetobacter baumannii</i> sous microscope électronique -----	14
Figure 03 : Définition des espèces d' <i>Acinetobacter</i> résistantes aux médicaments et options thérapeutiques-----	21
Figure 04 : Mécanisme de résistance chez <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	22
Figure 05 : Les pompes d'efflux chez <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	26
Figure 06 : Alignement de séquences multiples de QRDR dans gyrA et parC pour cinq Bactéries résistantes d' <i>Acinetobacter baumannii</i> -----	29
Figure 07 : Résistance aux antibiotiques chez les souches <i>A. baumannii</i> -----	38
Figure08 : Prévalence de <i>ISAbal</i> et <i>ISAbal</i> en amont du gène <i>blaOXA-23-like</i> -----	41

Liste des annexes

Annexe 01 : Description des espèces appartenant au genre *Acinetobacter*

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les scientifiques ont fait face à plusieurs obstacles pour traiter les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques. Un des groupes de bactéries associé à ce phénomène est le groupe hétérogène d'organismes appartenant au genre *Acinetobacter*, ces derniers sont reconnus comme des agents pathogènes opportunistes importants dans le monde entier. Leur contribution aux infections nosocomiales a augmenté au fil des années, et de nombreuses épidémies dans les hôpitaux impliquant *Acinetobacter spp.* a été rapportée (**Kirtikliene et al. 2021**).

Parmi les espèces de ce genre *Acinetobacter baumannii* est l'agent le plus endémique qui cible généralement les patients hospitalisés les plus vulnérables, ceux qui sont immunodéprimés et gravement malades. Comme indiqué dans des revues remontant aux années 1970, la pneumonie nosocomiale reste l'infection la plus courante causée par cet organisme. Cependant, plus récemment, les infections impliquant le système nerveux central, la peau et les tissus mous, les voies urinaires et le sang sont devenues très problématiques pour certaines institutions (**Peleg et al., 2008 ; Oliveira et al., 2020**).

Acinetobacter baumannii est une bactérie formatrice de biofilm, résistante aux environnements secs et humides et aux désinfectants. Sa capacité à échapper efficacement à l'activité bactéricide des antibiotiques a fait d'elle un membre du groupe de pathogènes « ESKAPE » (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, et Enterobacter sp.*). L'organisation mondiale de la santé le considère comme une première priorité « critique » d'une liste des agents pathogènes pour le développement et la recherche de nouveaux antibiotiques (**World Health Organization 2017**).

Le fardeau clinique d'*A.baumannii* est devenu plus intense par son port fréquent de multiples déterminants de la résistance, ce qui limite les options de traitement et aggrave les résultats. Sa plasticité génétique facilite l'acquisition et le maintien de gènes conférant la résistance à différents antibiotiques, dont les carbapénèmes qui sont considérés comme les antibiotiques de dernier recours pour le traitement de ces infections (**Odih et al., 2022**).

Aujourd'hui, les méthodes de détection phénotypiques ne sont pas assez sensibles et ne sont pas suffisamment fiables ; c'est ainsi que l'utilisation des méthodes

moléculaires a une grande importance pour une meilleur identification et caractérisation des gènes de résistance.

Ainsi, l'objectif de ce travail a été de réaliser une recherche bibliographique etayant la caractérisation du phénomène de résistance de l'espèce *A.baumannii* ; un intérêt particulier a été porté sur l'évaluation du niveau de résistance et aussi la détermination du support génétique.

Partie I :
Synthèse
bibliographique

1. Définition

En 1947, Selman Waksman un éminent chercheur dans le domaine des actinomycètes a décrit le terme antibiotique comme un composé chimique généré par des micro-organismes qui inhibe la croissance ou détruit d'autres micro-organismes (Bennett 2015). Cependant cette définition a changé au cours du temps pour inclure des antibiotiques produites par voies synthétiques ou semi synthétiques ; c'est-à-dire obtenues par modification d'une molécule de source naturelle (Etebu *et Arikekpar*, 2016).

2. Classes et mode d'action

Les antibiotiques peuvent être classés en plusieurs grands groupes en fonction de différents modes de classification : source, nature chimique, modalité d'action, spectre d'activité, mode d'action.

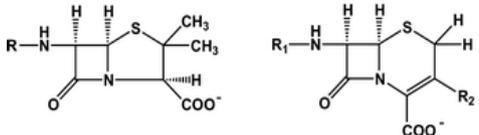
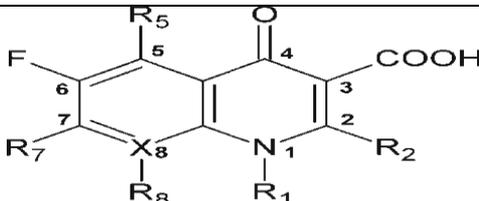
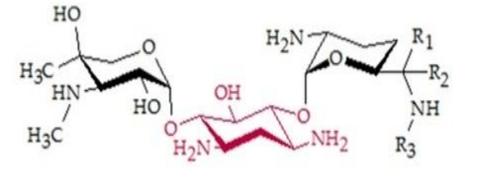
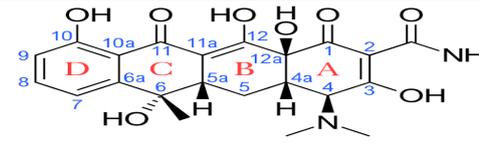
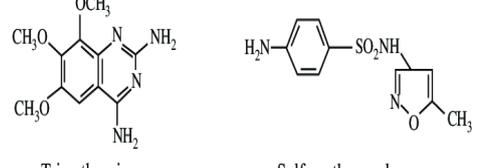
La plus informative est la classification selon la nature chimique, dans laquelle les groupes d'antibiotiques suivants sont distingués (Tableau 1) :

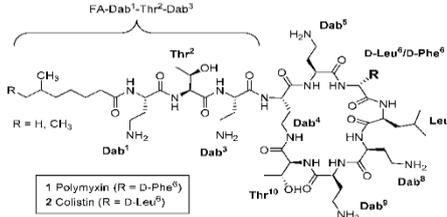
1. β -lactamines : sont un grand groupe de composés qui ont en commun un noyau cyclique β -lactame. Les sous-classes comprennent : Pénicillines, Céphalosporines, Monobactames, Carbapénèmes, Inhibiteurs de β -lactamases (Michelow *et McCracken*, 2009).
2. Les quinolones : sont des hétérocycles avec une structure centrale bicyclique. Le groupement acide carboxylique en position 3 et le carbonyle en position 4 semblent essentiels à l'activité des quinolones. De plus, des substituants volumineux en positions 1 et 7 et/ou 8 jouent un rôle pertinent pour déterminer le spectre d'action (Fàbrega *et al.*, 2009).
3. Les aminosides : sont caractérisés par une structure centrale de sucres aminés reliés par des liaisons glycosidiques à un aminocyclitol dibasique, qui est le plus souvent la 2-déoxystreptamine (Krause *et al.*, 2016).
4. Tétracycline : Les molécules de tétracycline comprennent un noyau tétracyclique condensé linéaire (anneaux désignés A, B, C et D) auquel divers groupes fonctionnels sont attachés (Chopra *et Roberts*, 2001).
5. Les sulfamides : sont des composés amphotères, polaires, thermorésistants et photorésistants dérivés de l'acide 4-aminobenzènesulfonique (Bayan *et Volkova* 2021). Souvent utilisé en association avec le triméthoprime pour traiter

un certain nombre d'infections, y compris celles des voies urinaires, des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinale.

6. Les polymyxines : sont des produits de fermentation de la bactérie *Bacillus polymyxa* composé de cinq molécules différentes (polymyxine A-E). Polymyxine E (colistine) et polymyxine B sont les seuls à usage clinique en raison de leur faible néphrotoxicité. Les polymyxines sont constitués d'un heptapeptide cyclique avec une chaîne latérale tripeptidique avec une queue d'acide gras à l'extrémité N-terminale (López *et al.*, 2022).

Tableau01 : Classification des antibiotiques selon la nature chimique (Bayan *et al.* 2021).

N	Classes	Exemple	Structure moléculaire
1	β-lactamines	Pénicillines	Méthicillin, oxacilline, pipéracilline, ticarcilline  Penicillins Cephalosporins
		Céphalosporines	Céfazoline, céfotaxime, ceftriaxone, céfopérazone
		Carbapénèmes	Ertapénème, imipénème, méropénème
		Monobactame	Aztréonam
		Inhibiteurs de β-lactamase	Tazobactam, sulbactam, acide clavulanique
2	Quinolones	Lévofloxacine, acidenalidixique, norfloxacine, ciprofloxacine 	
3	Aminosides	Streptomycine, apramycine, ribostamycine, tobramycine 	
4	Cyclines	Tétracycline, doxycycline, Oxytétracycline, métacycline 	
5	Sulfamides	Sulfaméthoxazole, cotrimoxazole  Triméthoprim Sulfaméthoxazole	

6	Polymyxines	Colistine, polymyxine B	
---	--------------------	-------------------------	--

2.1 Les β -lactamines :

Les β -lactamines sont des agents bactéricides qui interrompent la formation de la paroi cellulaire bactérienne par une liaison covalente aux protéines de liaisons des pénicillines (PLP) (Bush *et* Bradford, 2016). Ces derniers, situées dans l'espace périplasmique, sont directement accessibles chez les bactéries Gram-positives mais protégées par la membrane externe chez les bactéries Gram-négatives, que les β -lactamines doivent traverser (Bambeke *et al.*, 2017).

Des modifications chimiques des groupes R du cycle bêta-lactame ont permis le développement d'une grande variété de beta-lactamines avec une efficacité accrue et un spectre d'action élargi, Quelques exemples sont incarnés dans le tableau 02.

Tableau 02 : Mécanisme d'action et class des beta-lactamines (Orsini 2014)

Mécanisme d'action	Classe	Antibiotique spécifique	Naturel/ Synthétique	Spectre d'action
Interaction directe avec les PLPs et inhibition de la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane	Pénicillines	Pénicilline G, pénicilline V	Naturel	Spectre étroit contre les Gram + et quelques Gram-
		Ampicilline, amoxicilline	Semi-synthétique	Spectre étroit contre les Gram + mais étendue aux Gram -
		Méthicilline	Semi-synthétique	Spectre étroit contre Gram + uniquement, y compris les souches produisant de la pénicillinase
	Céphalosporines	Céphalosporine C	Naturel	Spectre étroit similaire à la pénicilline mais avec un spectre étendu aux Gram -
		1ère génération	Semi-synthétique	Spectre étroit similaire à la céphalosporine C
		2ème	Semi-	Spectre étroit mais

		génération	synthétique	étendu aux Gram - par rapport à la première génération
		3 ^{ème} &4 ^{ème} génération	Semi-synthétique	Large spectre contre les Gram + et Gram -, y compris certains producteurs de β -lactamases
		5 ^{ème} génération	Semi-synthétique	Large spectre contre Gram + et -, y compris le SARM
	Monobactame	Aztréonam	Semi-synthétique	Spectre étroit contre Gram -, y compris certains producteurs de β -lactamases
	Carbapénèmes	Imipénème, mérépénème, doripénème	Semi-synthétique	Spectre le plus large des β -lactamines contre les Gram + et -, y compris de nombreux producteurs de β -lactamases

2.2. Quinolones/ fluoroquinolones :

Les quinolones agissent en inhibant l'activité de deux topoisomérases bactériennes essentielles de type II, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, impliquées dans la modulation du surenroulement chromosomique nécessaire à la synthèse, la transcription et la division cellulaire. La formation du ternaire quinolone-topoisomérase-ADN provoque une inhibition de la synthèse de l'ADN, ce qui conduit immédiatement à une bactériostase (à de faibles concentrations de quinolone) et éventuellement à la mort cellulaire (à des concentrations létales) (Correia *et al.*, 2017).

Il a été constaté que des modifications de la structure fondamentale des quinolones ont entraîné la production de fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine et la lévofloxacine (Tableau 3). Ces modifications ont améliorées leur biodisponibilité et augmenter à la fois leur spectre d'action et leur puissance, renforçant ainsi leur efficacité dans le traitement de diverses maladies telles que les infections urinaires, systémiques et respiratoires (Etebu *et Arikekpar*, 2016).

Tableau 03 : Evolution des générations des fluoroquinolones et leurs activités antibactériennes(Nwaehujor *et al.*, 2014)

Génération (Années)	Agent représentatif	Cible		Spectre d'action		
		ADN Gyrase	Topoisomérase IV	Anti Gram-négative	Anti Gram-positive	Anti autres
1ère (1960s)	Acide nalidixique	Oui	Non	Etroit	Non	Non
2ème (1970s-1980s)	Norfloxacin Ciprofloxacine Ofloxacin	Non	Oui	Etendue	Limité	Limité / bactéries atypiques
3ème (1990s)	Lévofloxacine Trovafloracine Gatifloxacine	Oui	Oui	Etendue	Etendue avec une activité contre Streptococcus pyogenes	Etendue aux bactéries atypiques
4ème(2000s)	Moxifloxacine	Oui	Oui	Etendue	Poursuite de l'amélioration Bactéries anaérobies	

2.3 Les aminosides et tétracyclines :

Les aminosides (AG) sont de larges molécules hautement polaires qui se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome. Ces molécules traversent la paroi et pénètrent la membrane par un mécanisme de transport qui consomme de l'oxygène ; ce qui explique leur faible activité contre les bactéries anaérobies. Une fois arrivé au ribosome, les AG interagissent avec l'ARNr 16S de la sous-unité 30S près du site A par le biais de liaisons hydrogène (Kapoor *et al.*, 2017), ce qui provoque des inadéquations entre les codons et les anticodons entraînant des protéines défectueuses qui s'insèrent dans la membrane cytoplasmique et la perturbent (Orsini, 2014). Certains aminosides peuvent également avoir un impact sur la synthèse des protéines en bloquant l'élongation ou en inhibant directement l'initiation (Krause *et al.*, 2016).

Une autre classe d'antibiotique qui se fixe à la sous-unité 30S du ribosome sont les tétracyclines. Ces derniers inhibent la synthèse des protéines bactériennes en empêchant l'association de l'aminocyl-ARNt avec le ribosome bactérien

(Chopra *et Roberts*, 2001). Le tableau ci-dessous résume le mécanisme d'action ainsi que les différents spectres d'activité.

Tableau 04 : Mécanisme et spectre d'action des Aminocyclitolés et Tétracyclines(Orsini, 2014)

La cible	Mécanisme d'action	Class d'antibiotique	Antibiotique spécifique	Modalité d'action	Spectre d'activité
Sous-unité 30S	Provoquent une lecture erronée et une interruption prématurée de la traduction de l'ARNm	Aminosides	Streptomycine, gentamicine, néomycine, kanamycine	Bactéricide	- les bacilles à Gram négatif aérobies - les coques à Gram positif aérobies : essentiellement les staphylocoques - les bacilles à Gram positif aérobies
	Bloque l'association des ARNt avec le ribosome	Tétracycline	Tétracycline, doxycycline, tigécycline	Bactériostatique	- Cocci Gram +(résistances fréquentes pour le S.aureus et streptocoques), les bactéries Gram - (entérobactéries souvent résistantes), et certains anaérobies (Actinomycetaceae).

2.4 Les sulfamides :

Sulfamides et triméthoprimé :

Chacun de ces antibiotiques inhibe des étapes distinctes du métabolisme de l'acide folique en agissant comme anti-métabolites. Inhibiteurs compétitifs des enzymes métaboliques bactériennes (Kapoor *et al.*, 2017).

Les sulfamides et le triméthoprimé sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), et de l'acide dihydrofolique (DHF) et qui inhibent de manière réversible la dihydroptéroate synthétase et la dihydrofolate réductase, respectivement (Bury-Moné, 2014). La combinaison de triméthoprimé et de sulfaméthoxazole est un exemple de synergie antibactérienne (Orsini 2014).

2.5 Les polymyxines :

La polymyxine B et la colistine sont des agents bactéricides à action rapide, avec un mécanisme d'action de type détergent cationiques. Les polymyxines se lie aux LPS et aux phospholipides de la membrane externe des bactéries Gram-négatives. Il déplace de manière compétitive les cations Ca^{2+} et Mg^{2+} des groupes phosphate des lipides membranaires, ce qui entraîne une perturbation de la membrane externe, une fuite du contenu intracellulaire et la mort bactérienne (figure 01)(Zavascki *et al.*, 2007; Biswaset *al.*, 2012).En plus de leur effet bactéricide, les polymyxines peuvent lier et neutraliser le LipidAet donc réduire les effets physiopathologiques de l'endotoxine dans la circulation(Vesentini *et al.*,2010).

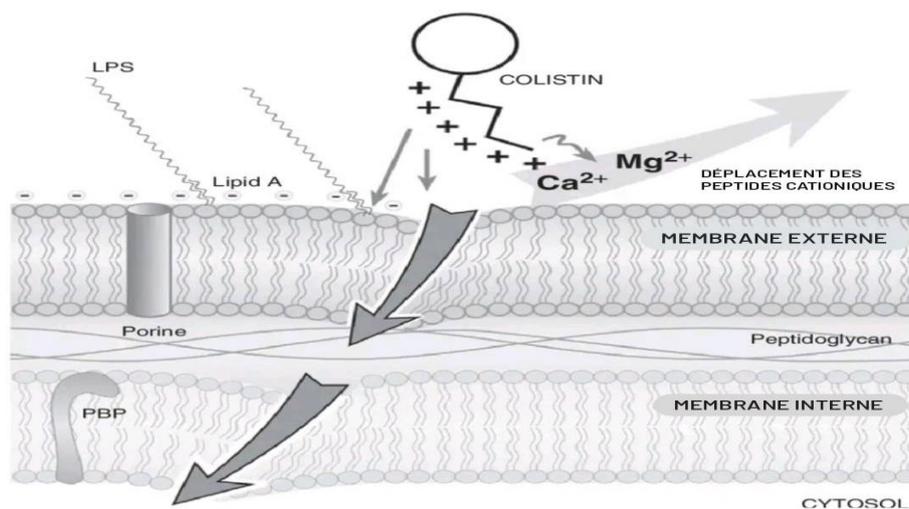


Figure 01 : Mécanisme d'action de la Colistine au niveau de la membrane de bactérie Gram négative (Bialvaei et Samadi Kafil, 2015).

1. Historique et taxonomie

L'histoire du genre *Acinetobacter* remonte au début du 20^e siècle, en 1911, lorsque Beijerinck, un microbiologiste néerlandais, a décrit un organisme nommé *Micrococcus calcoaceticus* qui a été isolé du sol par enrichissement dans un milieu minimal contenant de l'acétate de calcium (Howard *et al.*, 2012).

Au cours des décennies suivantes, des organismes similaires ont été décrits et affectés à au moins 15 genres et espèces différents, y compris *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum*, et *Achromobacter mucosus* (Peleg *et al.*, 2008).

La désignation actuelle du genre *Acinetobacter* (du grec ακινετος [akinetos], c'est-à-dire non mobile), a été initialement proposée par Brisou *et* Prévot (1954) pour séparer les microorganismes non mobiles des microorganismes mobiles au sein du genre *Achromobacter*.

Avant l'année 1986, la taxonomie des *Acinetobacter* était très simple. Ce genre a été considéré tantôt comme une seule espèce, *A. calcoaceticus*, et tantôt comme deux espèces : *A. calcoaceticus* pour les souches oxydant le glucose et *A. lwoffii* pour les souches n'oxydant pas le glucose (Peleg *et al.*, 2008 ; Seifert *et* Dijkshoorn, 2008). Une percée majeure dans l'histoire longue et compliquée du genre a été réalisée en 1986 par Bouvet et Grimont, qui, sur la base d'études d'hybridation ADN-ADN, ont distingué des groupes d'ADN (hybridation) ou génospécies, dont certains ont reçu des noms d'espèces officiels (Tableau 05). Certaines des espèces (génomiques) décrites indépendamment se sont avérées être des synonymes, par exemple, *A. lwoffii* et l'espèce génomique 9 d'*Acinetobacter* ou l'espèce génomique 14 d'*Acinetobacter*, décrite par Bouvet *et* Jeanjean (14BJ), et l'espèce génomique 13 d'*Acinetobacter*, décrite par Tjernberg *et* Ursing (13TU) (Jung *et* Park, 2015 ; Ayoub *et* Hammoudi, 2020).

Ce genre est actuellement défini dans la famille des *Moraxellaceae* avec, les lignées taxonomiques suivantes (domaine des *Bacteria*, phylum des *Proteobacteria*, classe des *Gammaproteobacteria*, ordre des *Pseudomonadales*, famille des *Moraxellaceae*,

genre *Acinetobacter*) (Bouvet et Grimont., 1986 ; Doughariet *al.*, 2011 ; Nemeč *et al.*, 2016).

2. Habitat et classification

Les membres du genre *Acinetobacter* sont considérés comme des organismes ubiquistes (Fournier *et al.* 2006). Cela est vrai pour le genre *Acinetobacter*, puisqu'ils peuvent être récupérés après culture d'enrichissement à partir de pratiquement tous les échantillons obtenus à partir du sol ou des eaux de surface (Baumann *et al.* 1968). Ces constatations antérieures ont contribué à l'idée fautive et courante selon laquelle *A. baumannii* est également ubiquitaire dans la nature. En fait, toutes les espèces du genre *Acinetobacter* n'ont pas leur habitat naturel dans l'environnement. Cependant, une étude systématique de la présence naturelle des différentes espèces d'*Acinetobacter* dans l'environnement n'a jamais été réalisée.

La plupart des espèces d'*Acinetobacter* qui ont été récupérées dans des prélèvements cliniques humains ont au moins une certaine importance en tant que pathogènes humains. Les *Acinetobacter* font partie de la flore cutanée humaine. Dans une enquête épidémiologique réalisée pour étudier la colonisation de la peau et des muqueuses humaines par des espèces d'*Acinetobacter*, Chu *et al.* ont constaté que jusqu'à 43 % des personnes non hospitalisées étaient colonisées par ces organismes. En revanche, *A. baumannii*, l'espèce d'*Acinetobacter* nosocomiale la plus importante, n'a été trouvée que rarement sur la peau humaine (0,5 % et 3 %) et dans les fèces humaines (0,8 %), et l'espèce génomique 13TU d'*Acinetobacter* n'a pas été trouvée du tout. Notamment, dans les climats tropicaux, la situation peut être différente. À Hong Kong, Chu *et al.* (1999) ont constaté que 53 % des étudiants en médecine et des nouvelles infirmières étaient colonisés par des *Acinetobacter* durant la période estivale contre 32 % des cas en hiver. Une telle variabilité saisonnière de la colonisation cutanée peut contribuer à la variation saisonnière observée dans la prévalence d'*Acinetobacter* dans les échantillons cliniques.

Depuis la description des membres du genre *Acinetobacter*, plusieurs espèces ont été rapportées. Ce genre bactérien est formé actuellement de 50 espèces dont 34 portent des noms propres et officiels (Tableau 05).

Tableau 05 : Description des espèces appartenant au genre *Acinetobacter* (Nemecet al., 2016).

Les espèces	Isolé (principalement) à partir de
Espèces portant des noms propres bien validés	
<i>A. baumannii</i>	Homme, animaux
<i>A. baylyi</i>	Sol
<i>A. beijerinckii</i>	Homme, animaux, sol, eau
<i>A. bereziniae</i> (anciennement groupe ADN 10)	Homme
<i>A. boissieri</i>	Nectar floral
<i>A. bouvetii</i>	Boue activée
<i>A. brisouii</i>	Tourbe
<i>A. calcoaceticus</i>	Sol
<i>A. gernerii</i>	Boue activée
<i>A. grimontii</i> (= <i>A. junii</i>)	Boue activée
<i>A. guillouiae</i> (anciennement groupe ADN 11)	Homme, sol
<i>A. gyllenbergii</i>	Homme
<i>A. haemolyticus</i>	Homme
<i>A. harbinensis</i>	Eau de rivière
<i>A. indicus</i>	Dumpsite
<i>A. johnsonii</i>	Homme, animaux
<i>A. junii</i>	Homme
<i>A. kookii</i>	Sol
<i>A. lwoffii</i>	Homme, animaux
<i>A. nectaris</i>	Nectar floral
<i>A. nosocomialis</i> (anciennement groupe ADN 13TU)	Homme
<i>A. parvus</i>	Homme, animaux
<i>A. pittii</i> (anciennement groupe ADN 3)	Homme, sol
<i>A. puyangensis</i>	Ecorce de Populus
<i>A. qingfengensis</i>	Ecorce de Populus
<i>A. radioresistens</i>	Homme, sol, cotton
<i>A. rudis</i>	Lait cru, eaux usées
<i>A. schindleri</i>	Homme
<i>A. soli</i>	Sol, homme
<i>A. tandoii</i>	Boue activée
<i>A. tjernbergiae</i>	Boue activée
<i>A. townneri</i>	Boue activée
<i>A. ursingii</i>	Homme
<i>A. venetianus</i>	Eau de mer

Il existe d'autres espèces qui portaient des dénominations provisoires (annexe 01)

3. Caractéristiques bactériologiques

3-1- Morphologie et structure

Les *Acinetobacter* sont définis comme étant des cellules de 1.5 µm de longueur dont la forme varie en fonction de la phase d'évolution (**Doughariet al.,2011; Jung and Park, 2015**).ce sont des bacilles coccoïdes(figure 02)(généralement en diplobacille ou diplocoque) à Gram négatif (résistant parfois à la coloration de Gram (**Doughariet al., 2011**). Parfois capsulés, immobiles, une mobilité de type «mouvement par tremblement » ou « twitching motility » a été remarquée notamment sur des supports semi-solides(**Roca et al., 2012 ;Harding, et al., 2013 ; Wilharmet al.,2013**), aérobies stricts, ne fermentant pas le glucose avec des réactions d'oxydase négative et catalase positive (Tableau 06) avec un contenu en guanine+ cytosine de 39% -47% (**Peleg et al. 2008**). Ils possèdent une nitrate réductase mais ne les réduisent pas en milieu complexe.

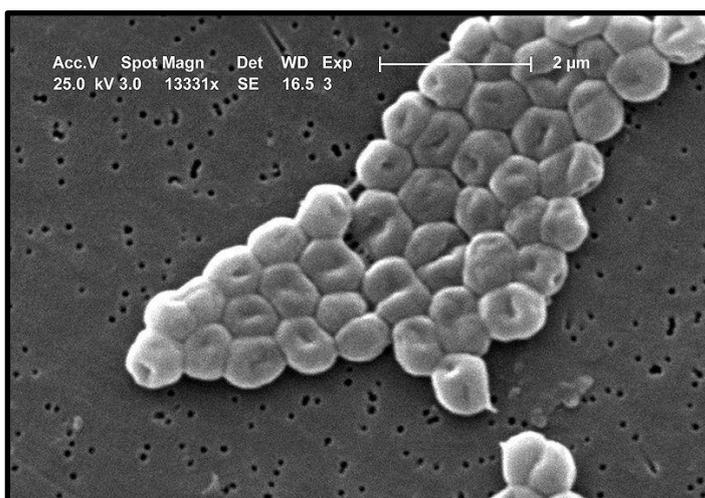


Figure2 :*Acinetobacter baumannii* sous microscope électronique (Wikipediacontributors 2021).

3-2- Caractéristiques culturaux

Les *Acinetobacter* sont des bactéries prototrophes, non exigeantes, facilement cultivées sur les milieux gélosés courants (gélose trypto-caséine soja ou gélose infusion cœur-cervele) (**Bouvet et Joly-Guillou, 2000**). La plupart des espèces se développent à des températures d'incubation de 20-37°C avec un optimum de croissance entre 33-35°C (**Seifert et Dijkshoorn, 2008**). La température 37°C permet une bonne croissance des isolats cliniques des *Acinetobacter*, et certaines souches poussent à 42°C (**Towner,**

2006). *A. baumannii* et *A. nosocomialis* sont les seules espèces à cultiver à 44°C (Bouvet et Joly-Guillou, 2000). Ces organismes forment des colonies blanches grisâtres, lisses, parfois muqueuses sur une gélose Luria-Bertani. *Acinetobacter* cultive sur les milieux non sélectifs habituels (gélose trypticase soja), à une température de 30-37°C, (*A. baumannii* se développe à 44°C, contrairement à *A. calcoaceticus*). Leur isolement est possible sur les milieux sélectifs des bactéries Gram négatives (SS, Hektoen, Drigalski, Mac Conkey...). Un pH compris entre 5,5 et 6 favorise leur croissance.

3-3- Caractéristiques biochimiques

Les résultats de ces tests biochimiques (Tableau 06) sont similaires chez toutes les espèces de l'*Acinetobacter*.

Tableau 06 : Caractéristiques biochimiques d'*Acinetobacter* (Kurcik-Trajkovska, 2010; Aryal, 2021 ; Siddhardha et al., 2021).

TESTS	RESULTATS
Catalase	+ve
Oxydase	-ve
Citrate	+ve
Indole	-ve
Réduction de nitrate en nitrite	-ve
Décarboxylase pour la lysine (LDC)	-ve
Décarboxylase pour l'ornithine (ODC)	-ve
Hydrogène sulfuré (H ₂ S)	-ve
bêta-galactosidase	-ve
Dnase	-ve

Les tests de l'uréase, l'hydrolyse de la gélatine ou la phénylalanine désaminase (PAD) donnent quant à eux des réponses variables (Hawkey et Bergogne-Berezin, 2006 ; Doughariet et al., 2011).

4. Pouvoir pathogène

Les maladies causées par *Acinetobacter* sont très répandues et touchent différentes parties du corps humain avec une gravité variable selon les cas. Sévérité parmi les personnes infectées. Ces infections comprennent : pneumonie, endocardite, méningite, blessures et brûlures, péritonite, ostéomyélite, arthrite et bactériémie (Ibraheem et al.

2021 ; Sherchan, 2021). Elle n'est pas considérée comme un agent pathogène communautaire, mais chez les individus immunodéprimés et les enfants, il se diffuse dans des sites de trachéotomie et peut provoquer une bronchiolite et une trachéobronchite acquises (Asif *et al.*, 2018).

5. Epidémiologie

A.baumannii est principalement un pathogène associé aux soins de santé et de nombreux rapports l'ont indiqué comme étant la cause d'épidémies et d'infections nosocomiales. Chez l'homme, les taux élevés de colonisation de la peau, de la gorge, des plaies, des voies respiratoires et des voies gastro-intestinales, d'importance variable, ont été documentés dans de nombreuses épidémies (Scannapieco *et al.*, 2003 ; Richards *et al.*, 2014).

La plupart des études épidémiologiques ont décrit la prévalence de l'infection par *A.baumannii* multirésistant (MDR *Acinetobacter*) dans diverses régions du monde, notamment en Amérique du Nord, en Chine, au Brésil, au Japon et en Europe (Munoz-Price *et al.*, 2013).

6. Facteurs de virulence

Par rapport à d'autres agents pathogènes Gram-négatifs, relativement peu de facteurs de virulence ont été identifiés pour *Acinetobacter* (Tableau 07).

Le séquençage récent de nombreux génomes complets d'*Acinetobacter* et l'application de méthodes de manipulation du génome bactérien pour générer des mutants déficients en gènes, ainsi que l'utilisation de modèles animaux, ont été cruciaux pour l'identification des facteurs bactériens qui contribuent à la pathogénèse (Ayoub *et Hammoudi*, 2020).

Tableau 07 : Principaux facteurs de virulence identifiés pour *Acinetobacter*

Facteurs de virulence (gène)	Rôle proposé dans la pathogénèse	Références
OmpA (<i>ompA</i>)	Induction de l'apoptose dans les cellules hôtes, adhérence et invasion des cellules épithéliales, formation de biofilms, mobilité de surface, résistance au sérum.	Choi CH <i>et al.</i> , 2005 ; Gaddy JA <i>et al.</i> , 2009 ; Kim SW <i>et al.</i> , 2009
Lipopolysaccharide (<i>lpsB</i>)	Contournement de la réponse	Luke <i>et al.</i> , 2010 ;

	immunitaire de l'hôte et déclenchement de la réponse inflammatoire de l'hôte.	Lin <i>et al.</i> , 2012; McQueary <i>et al.</i> , 2012 Boll <i>et al.</i> , 2015
Polysaccharide capsulaire (ptk et epsA)	Évasion de la réponse immunitaire de l'hôte, croissance dans le sérum.	Russo <i>et al.</i> , 2010 ; Geisinger and Isberg, 2015 Weber <i>et al.</i> , 2016
Phospholipase D (A1S_2989)	Résistance sérique, dissémination bactérienne, survie bactérienne in vivo	Jacobs <i>et al.</i> , 2010 McConnell <i>et al.</i> , 2013
Protéine de liaison à la pénicilline 7/8 (pbpG)	Biosynthèse du peptidoglycane, stabilité cellulaire, croissance dans le sérum	McConnell <i>et al.</i> , 2013
Vésicules de la membrane externe	Transmission de facteurs de virulence au cytoplasme des cellules hôtes, transfert de matériel génétique entre les cellules bactériennes.	Bentancoret <i>et al.</i> , 2012 Weber <i>et al.</i> , 2016
Système d'acquisition du fer médié par l'acinetobactine	Fournit le fer nécessaire pour persister dans l'hôte, provoque l'apoptose des cellules.	McConnell <i>et al.</i> , 2013; Mortensen and Skaar, 2013
Formation de biofilm	Survie en milieu hospitalier sur les surfaces biotiques et abiotiques. Augmente la résistance aux antibiotiques	Gaddy and Actis, 2009
Quorum sensing	Production des facteurs de virulence, le transfert des plasmides, la formation des biofilms, la résistance aux antibiotiques	Roca <i>et al.</i> , 2012

7. Biofilm chez *Acinetobacter baumannii*

Les biofilms microbiens sont des assemblages de micro-organismes au sein d'une matrice qui fonctionne de manière coopérative pour fournir une niche microbienne protégée et une résistance accrue à divers agents antimicrobiens en réduisant la diffusion des médicaments à travers les cellules bactériennes, facilitant ainsi la survie des isolats cliniques dans des conditions environnementales sévères avec une multirésistance aux médicaments (Davey, 2000).

Les microcolonies dans les biofilms sont des communautés bactériennes complexes qui communiquent entre elles et s'adaptent grâce à la détection du quorum, qui régule la virulence (Bhargava *et al.*, 2010). *A. baumannii* serait tolérant aux facteurs de stress extracellulaires dans les biofilms de la peau et dans les infections des tissus

mous, à la fois dans la plaie et sur les pansements occlusifs (Eze *et al.*, 2018). *A.baumannii* peut également former des biofilms sur la plupart des surfaces abiotiques, y compris les surfaces et équipements hospitaliers, tels que les tubes de ventilateurs, les cathéters et l'acier inoxydable (Alamri *et al.*, 2020).

Les souches d'*A. baumannii* produisant un biofilm solide sont moins sensibles à la déshydratation que les souches produisant un biofilm faible ; la production de biofilms est donc essentielle à la survie de l'organisme dans des conditions sèches (Bhargava *et al.*, 2010). Bien que les bactéries présentes dans les communautés de biofilms expriment des adhésines et des facteurs de surface, notamment des polysaccharides capsulaires, qui contribuent à la formation et à la maturation des biofilms, ces composants sont mal connus (Harding *et al.*, 2018). Les facteurs favorisant la formation de biofilms semblent dépendre de la souche, la plupart des souches d'*A.baumannii* productrices de biofilms étant associées à l'admission en unité de soins intensifs (USI) et à l'utilisation de dispositifs médicaux (Eze *et al.*, 2018 ; Johani *et al.*, 2018 ; Alamri *et al.*, 2020).

1. La résistance naturelle :

La résistance naturelle est définie comme intrinsèque aux espèces des bactéries (normalement codées par des chromosomes) et non liée à une exposition antérieure à des antibiotiques ou à un transfert horizontal de gènes, comme elle peut être induite par la présence d'une certaine concentration d'antibiotique (le gène est d'origine naturelle mais n'est activé que lorsque la cellule est exposée à des antibiotique)(**Reygaert, 2018**).

A.baumannii est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques en raison de l'existence de plusieurs mécanismes intrinsèques (**Jeannot et Potron, 2019**) :

- Production d'une céphalosporinase de type AmpC
- Production d'une oxacillinase de type OXA-51
- Membrane externe peu perméable
- Production du système d'efflux actif AdeIJK

Une analyse phylogénétique des gènes AmpC retrouvés chez *Acinetobacter.spp* a révélé qu'elles descendent probablement d'un ancêtre commun du gène de la bêta-lactamase et sont plus étroitement liés les uns aux autres qu'aux gènes AmpC présents dans d'autres espèces de bactéries. Il est proposé que ceux-ci représentent une famille distincte de bêta-lactamases, connue sous le nom ADC (Acinetobacter Derived Cephalosporinase)(**Perez et al., 2007**).

La production de cette enzyme à un bas niveau est à l'origine de la résistance aux aminopénicillines, à la céfalotine et à la céfoxitine mais pas au sulbactam (**Poirel, 2006**). Contrairement à de nombreuses bactéries Gram négatives productrices d'AmpC, la production d'AmpC chez *A. baumannii* ne semble pas être inductible en présence des β -lactamines car des composants du système d'induction sont manquants (**Esterly et al., 2011**).

Une autres bêta-lactamase de classe D qui est ubiquitaire chez le genre *Acinetobacter* est oxacillinase de type OXA-51 codé par le gène *bla_{OXA-51}*, ce dernier est utilisé comme point de repère dans l'identification des isolats d'*Acinetobacter* comme *A.baumannii* (**Ramirez et al., 2020**). Par apport à sa capacité à hydrolyser les

pénicillines, cette enzyme contribue à une faible résistance vis-à-vis des carbapénèmes (Nigro *et al.*, 2018).

Outre que OXA-51 une oxacillinase codée chromosomiquement, OXA-69, a été caractérisée à partir d'une souche d'*Acinetobacterbaumannii* AYE et qui partageait 97 % d'identité d'acides aminés avec l'enzyme OXA-51 récemment décrite (Héritier *et al.*, 2005).

La membrane externe d'*A.baumannii* est naturellement peu perméable en raison des canaux de porines moins nombreux et plus petits, ce qui augmente sa résistance aux antibiotiques (Singh *et al.*, 2013).

À ce jour, trois systèmes d'efflux appartenant à la famille résistance-nodulation-division (RND) ont été caractérisés chez cette espèce, codés par les opérons *adeABC*, *adeFGH* et *adeIJK*. Des homologues de ces opérons ont été retrouvés chez d'autres *Acinetobacter.spp* comme *A. calcoaceticus*, *A. nosocomialis* et *A. pittii* (Lupo *et al.*, 2018).

2. La notion de MDR/XDR/PDR chez *Acinetobacterspp.* :

Les définitions ci-dessous (Figure 03) ont été décrites en gardant à l'esprit les différents mécanismes de résistance connus à ce jour et les antibiotiques utilisés pour traiter diverses infections d'*Acinetobacter spp.* Ces définitions aident en outre à définir clairement l'étendue de la résistance et le traitement antimicrobien rationnel (Manchanda *et al.*, 2010).

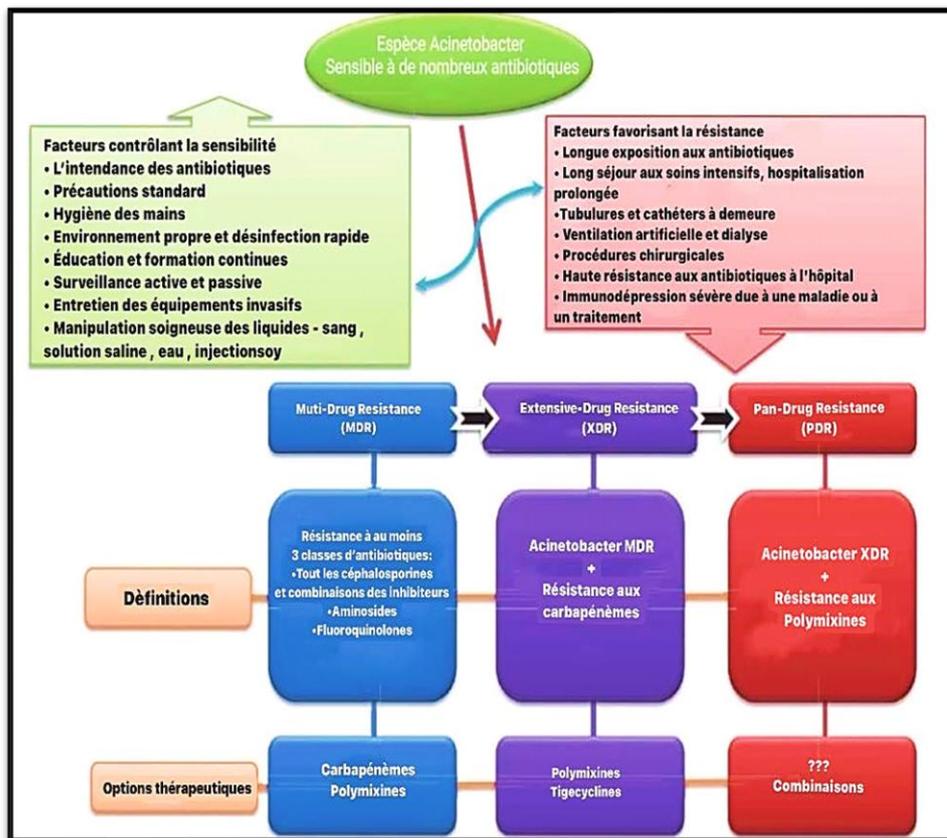


Figure 03 : Définition des espèces d'*Acinetobacter* résistantes aux médicaments et options thérapeutiques. Les facteurs favorisant la résistance et les facteurs contrôlant la susceptibilité ont été résumés (Manchanda et al. 2010)

3. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques peuvent être classés en trois groupes (figure 04): (1) Restriction ou empêchement de l'accès à la cible en réduisant la perméabilité membranaire ou en augmentant l'efflux d'antibiotiques. (2) Inactivation directe d'un antibiotique par une mutation génétique, une modification post-traductionnelle ou une hydrolyse enzymatique. (3) Modification de la cible et des fonctions cellulaires par mutation génétique (Singh et al., 2013 ; Rangel et al., 2021).

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques d'*A.baumannii* basés sur cette classification sont résumés dans la figure suivante :

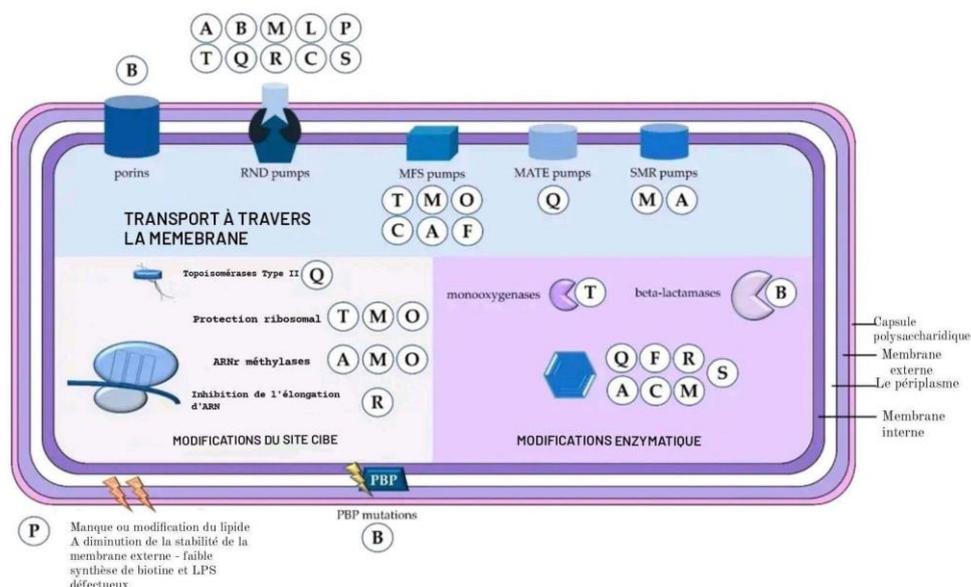


Figure 04 : Mécanisme de résistance chez *Acinetobacter baumannii* .A = aminoglycosides ; B = bêta-lactamines ; C = chloramphénicol ; F = fosfomycine ; L = lincosamides ; M = macrolides ; MATE = extrusion de composés multidroques et toxiques ; MFS = superfamille des facilitateurs majeurs ; O = oxazolidinones ; P = polymyxines ; PBP = protéine de liaison à la pénicilline ; Q = fluoroquinolones ; R = rifamycines ; RND = résistance-nodulation-division ; S = diaminopyrimidines et sulfamides ; SMR = petite famille multirésistante ; T = tétracyclines. (Kyriakidis *et al.*, 2021)

3.1 Les bêta-lactamines :

La résistance aux bêta-lactamines est médiée par une dégradation accrue par les bêta-lactamases, une altération des protéines de liaison des pénicillines (PLPs), un changement des protéines de la membrane externe et des porines pour une diminution de la perméabilité ainsi qu'une expulsion des antibiotiques hors de la cellule par les pompes d'efflux (Asif *et al.*, 2018).

3.1.1 Les bêta-lactamases :

Les bêta-lactamases sont un groupe important d'enzymes bactériennes, qui clivent préférentiellement l'anneau bêta-lactame et peuvent être divisées en quatre classes en fonction des motifs de séquence d'acide aminés (Myers *et Bennett*, 2008).

- **Classe A**

Les bêta-lactamase de class A correspondent aux « pénicillinases » inhibées par l'acide clavulanique, Elles hydrolysent préférentiellement les pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline) en utilisant la sérine.

Un certain nombre de β -lactamases de classe A, notamment TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC et CARB, ont été identifiées chez *A.baumannii*(Lee et al. 2017)(Tableau08). Certaines de ces enzymes sont à spectre étroit et sont actives principalement contre les pénicillines comme TEM-1, SCO-1, et CARB-4(Mancuso et al. 2021). D'autres sont à spectre étendu (BLSE) comme CARB-10, CTX-M-2, CTX-M-15, GES-14, PER-1, PER-7, et SHV qui peuvent hydrolyser les céphalosporines à spectre étendu, comme la ceftazidime, la ceftriaxone, la céfotaxime, ainsi que l'aztréonam(Kyriakidis *et al.*, 2021).

Certaines enzymes GES ayant une activité d'hydrolyse des carbapénèmes, telles que GES-11, ont été détectées chez *A. baumannii*(Moubareck *et al.*, 2009).

- **Classe B**

Les métallo-bêta-lactamases de classe B (MBL) sont codées par des éléments génétiques mobiles (plasmides, intégrons) et catalysent l'hydrolyse de la quasi-totalité des bêta-lactamines y compris les carbapénèmes, à l'exception des monobactames. Leur activité catalytique nécessite soit du zinc soit un autre métal lourd situé au site actif, leur activité enzymatique est donc supprimée par un agent chélatant, tel que (EDTA) et l'acide dipicolinique(Sawa *et al.*, 2020).

Les MBL les plus fréquentes chez *A.baumannii* sont les imipénémases (IMP), les MBL codées par les intégrons de Verona (*VIM*) et les MBL de New Delhi (*NDM*)(Monem *et al.* 2020)(Tableau08).

une recherche a démontré que l'expression des beta-lactamases NDM ne compromet pas la croissance bactérienne et est favorisée par rapport aux autres MBL en raison du manque de coût de fitness (c'est-à-dire qu'ils n'affectent pas ses fonctions biologique importantes telles que la mobilité ou sa virulence ou sa transmission même quand la bactérie retourne aux conditions normales) conduisant à sa diffusion mondiale parmi les bactéries Gram-négatives(Kyriakidis *et al.*, 2021)

- **Classe C**

Les β -lactamases de classe C regroupe les « céphalosporinases » qui confèrent une résistance aux céphamycines (céfoxitine et céfotétan), aux pénicillines, aux céphalosporines et aux combinaisons d'inhibiteurs de β -lactamase, mais ne sont pas

significativement inhibés par les inhibiteurs de β -lactamase utilisés en clinique, tels que l'acide clavulanique (Lee *et al.*, 2017).

Comme indiqué précédemment, *A. baumannii* produit naturellement une enzyme de type AmpC responsable de la résistance à plusieurs β -lactamines, des modifications au niveau du gène par insertion des séquences nucléotidiques (séquence d'insertion *ISAbal1*) augmente l'expression du gène ainsi que la hyperproduction de l'enzyme (Poirel 2006). La préoccupation la plus importante est que les variantes d'AmpC contribuent à la sensibilité réduite aux carbapénèmes. Ces β -lactamases sont connues sous le nom d'ESAC (Extended-Spectrum AmpC) (Sawa *et al.*, 2020).

- **Classe D**

Les β -lactamases de classe D, également appelées oxacillinases (OXA) sont dépendantes de la sérine comme les autres classes A et C et hydrolysent généralement l'oxacilline beaucoup plus rapidement que la benzyl-pénicilline, d'où le préfixe (Siddhardha *et al.*, 2020). De plus les bêta-lactamase de classe D ne peuvent généralement pas être inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.

Aujourd'hui plus de 400 enzymes de type OXA ont été identifiées et de nombreux variants possèdent en fait une activité carbapénémase connue sous le nom CHDLs pour carbapenem-hydrolysing classe D β -lactamases (Moubareck *et al.*, 2020). La première enzyme OXA à activité carbapénémase identifiée chez *A. baumannii* est la OXA-23 (d'abord nommé ARI-1), trouvé dans une souche isolée d'Ecosse (Ramirez *et al.*, 2020).

La présence de β -lactamases de classe D hydrolysant les carbapénèmes ou MBL est l'un des principaux mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* (Lee *et al.*, 2017).

3.1.2 Protéines de la membrane externe :

L'émergence d'un niveau de résistance aux antibiotiques est souvent liée à diverses variations dans l'expression des OMPs (Outer Membrane Proteins). Il a été constaté que, chez *A. baumannii*, une principale porine non spécifique OmpA de 40kDa est fortement associée non seulement à l'adhésion aux cellules épithéliales et à la formation de biofilm comme mentionné précédemment, mais également à la

modulation de la perméabilité cellulaire et de la résistance aux antibiotiques comme l'aztréonam, chloramphénicol et acide nalidixique (Lee *et al.*, 2017 ; Monemet *et al.*, 2020).

De nombreuses études ont suggéré qu'une expression réduite des OMPs entraîne la résistance aux carbapénèmes. Parmi les OMPs, une protéine OprD de 43 kDa et une protéine CarO de 29 kDa (Tableau 08) sont les porines les plus étudiées qui soutiennent l'hypothèse d'une expression diminuée (Asif *et al.*, 2018). Une autre OMP, AbuO est impliqué dans l'efflux actif de plusieurs antibiotiques, dont la ceftriaxone et le méropénème (Srinivasan *et al.*, 2015).

3.1.3 Protéine Liant les Pénicillines (PLPs) :

Comme c'est souvent le cas chez les bacilles à Gram négatif, les modifications de PLPs ont un rôle mineur dans la résistance acquise aux β -lactamines mais elles ne peuvent pas être ignorées (Poirel 2006).

Une étude a identifié 6 PLPs dont certaines s'avéraient être impliquées de par leur modification de séquence dans la résistance à la ceftazidime ou au céfoperazone (Poirel 2006). Une autre étude a attribué la résistance à l'imipénème dans une souche d'*Acinetobacter baumannii*- multi-résistante (MdrAb) par une expression accrue des PLPs (Kyriakidis *et al.*, 2021). Contrairement à l'étude de Fernández-Cuenca *et al.* (2003) qui ont observé la diminution de l'expression d'une PLP appelée PLP2 d'une collection de souches résistantes à l'imipénème (Fernández-Cuenca *et al.* 2003).

3.1.4 Pompes d'efflux :

Les pompes d'efflux ont été classées en cinq grandes familles (figure 05), à savoir la famille de la division de la modulation de la résistance (RND), la famille des transporteurs de la cassette de liaison ATP (ABC), la famille de l'extrusion multidrogue et toxine (MATE), la famille de la petite résistance multidrogue (SMR) et le facilitateur majeur superfamille (MFS). Récemment, une nouvelle famille de pompes à efflux a été identifiée chez *A.baumannii*, connue sous le nom de famille PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux) (Verma *et al.*, 2021).

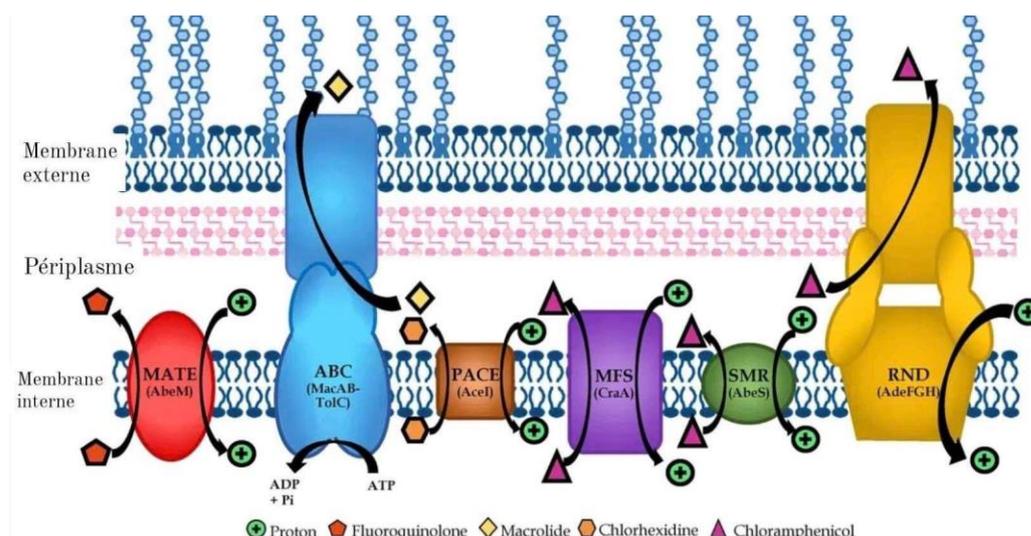


Figure 05: Les pompes d'efflux chez *Acinetobacter baumannii* (Kornelsen et Kumar, 2021)

Parmi ces classes la pompe de la famille RND (AdeABC) joue un rôle majeur dans la résistance aux β -lactamines chez cette espèce (Moubareck et Halat, 2020). Elle est retrouvée dans 80% des isolats d'*A.baumannii*, sa régulation se fait par un système à deux composantes AdeRS. Une mutation point dans l'opéron AdeRS conduit à une expression accrue de la pompe se qui confère une résistance aux antibiotiques (Tableau 08) (Leus et al., 2018 ; Monemet et al., 2020).

Lors de son expression de manière constitutive, la pompe AdeABC a démontré une augmentation de 2 fois des CMI à l'imipénème et au méropénème, mais ce mécanisme seul confère rarement une résistance clinique à cette espèce (Esterly et al., 2011). D'autres pompes à efflux AdeIJK et AbeM peuvent également contribuer à la résistance à l'imipénème et aux céphalosporines (Kyriakidis et al., 2021).

Tableau 08: Les β -lactamases et les porines responsable de la résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacter baumannii* (Dijkshoorn et al., 2007)

Mécanisme ou structure responsable	Gènes	Antibiotique cible	Note
β -lactamases (β L)			
ADC-1, -3, -4, -6, -7	<i>bla_{ADC}</i>	Céphalosporines	β L de classe C (AmpC). Intrinsèque à <i>A. baumannii</i>
TEM-1, -2	<i>bla_{TEM-1}</i> <i>bla_{TEM-2}</i>	Aminopénicillines	Classe A β L à spectre étroit
CARB-5	<i>bla_{CARB-5}</i>	Carboxypénicillines	Classe A β L à spectre étroit
SCO-1	<i>bla_{SCO-1}</i>	Pénicillines	Classe A β L à spectre étroit. Codé

			par le plasmide
TEM-92 SHV-12 PER-1 VEB-1	<i>bla</i> _{TEM-92} <i>bla</i> _{SHV-12} <i>bla</i> _{PER-1} <i>bla</i> _{VEB-1}	β-lactamines, telles que les céphalosporines à spectre étendu	βL de classe A à spectre étendu. Codé par des gènes plasmidiques ou chromosomiques flanqués sur séquences d'insertion
CTX-M-2	<i>bla</i> _{CTX-M-2}	Céfotaxime	βL de classe A à spectre étendu. Codé par le plasmide
OXA-21, -37	<i>bla</i> _{OXA-21,-37}	Oxacillines	βL de classe D. Gènes associés aux intégrons de classe 1
OXA-51-like	<i>bla</i> _{OXA-51-like}	Carbapénèmes	βL de classe D. Intrinsèque à <i>A. baumannii</i>
OXA-23-like	<i>bla</i> _{OXA-23-like}	Carbapénèmes	βL de classe D codé par plasmide
OXA-24-like	<i>bla</i> _{OXA-24-like}	Carbapénèmes	βL de classe D codé par le chromosome. Trouvé dans certaines souches épidémiques
OXA-58-like	<i>bla</i> _{OXA-58-like}	Carbapénèmes	Classe DβL. Gène transmis par transposon sur des plasmides ou un chromosome
IMP-1, -2, -4, -5, -6, -11	<i>bla</i> _{IMP}	Carbapénèmes	Métallo-βL de classe B. Gènes associés aux intégrons de classe 1
VIM-2, SIM-1	<i>bla</i> _{VIM-2} <i>bla</i> _{SIM-1}	Carbapénèmes	Métallo-βL de classe B. Gènes associés aux intégrons de classe 1
Changements dans les protéines de la membrane externe (OMP)			
CarO	<i>CarO</i>	Carbapénèmes	Protéine de la membrane externe associée aux carbapénèmes (CarO) de 25/29 kDa, associée à la résistance intrinsèque aux carbapénèmes (Li <i>et al.</i> , 2019)
OMP 33 à 36 kDa	/	Carbapénèmes	D'autres OMP (protéine de type OprD ou OMP de 22 kDa) ont également été associées à la résistance aux carbapénèmes

3.2 Résistance aux aminoglycosides

Il existe plusieurs mécanismes de résistance connus employés par *A. baumannii* qui affectent les aminoglycosides. Les mécanismes les plus courants sont les enzymes modificatrices d'aminoglycosides (EMA) (Fariba *et Namvar*, 2019), en particulier les acétyltransférases (AAC), les nucléotidyltransférases (ANT ou AAD) et les

phosphotransférases (APH) (Heidari, 2018 ; El-khier, 2019). Ce processus entraîne la désactivation des groupes hydroxyle ou amino modificateurs d'aminoglycosides (kishk *et al.*, 2021), réduisant ainsi leur affinité pour le site de liaison de la cible.

Ces EMA sont souvent présents dans les intégrons de classe 1 et peuvent être localisés sur des plasmides ou des chromosomes (Kyriakidis *et al.*, 2021), qui abritent des cassettes de gènes, ce qui facilite le développement de la résistance (Peleget *et al.*, 2008).

La présence d'un EMA dans un organisme peut provoquer une résistance sélective à un aminoglycoside spécifique alors que d'autres restent viables. Par exemple, la gentamicine et la tobramycine conservent leur activité en raison de leur incapacité à accepter un phosphate secondaire à l'absence de groupes 3'-hydroxyle. Un autre mécanisme de résistance est la production de 16S ARNr méthylase (*armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, et *rmtD*) (Esterly *et al.*, 2011 ; Bonnin *et al.*, 2013). Ce mécanisme modifie le site de liaison cible pour les aminoglycosides à l'intérieur de la sous-unité ribosomique 30S, mais contrairement aux EMA, il entraîne une résistance de haut niveau pour tous les aminoglycosides (ELsheredy *et al.*, 2021).

Le gène *armA* est présent chez d'autres organismes gram-négatifs et est également médié par les plasmides. Comme beaucoup d'autres antibiotiques évoqués, les aminoglycosides sont également soumis à une expulsion cellulaire médiée par des pompes d'efflux multidrogues (Tableau 09).

3.3 La résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones chez *A. baumannii* est principalement due à des mutations résultant de substitutions dans les régions déterminant de la résistance aux fluoroquinolones (QRDR) des enzymes cibles, l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV (Aldred *et al.*, 2014). Les sous-unités de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase IV sont codées par les gènes *gyrA* et *parC*, respectivement (Zaki *et al.*, 2018).

Les mutations de codons d'acides aminés les plus courantes qui conduisent à la résistance aux fluoroquinolones chez *A. baumannii* se produisent Ser 83 dans le gène *gyrA*, et Ser 80 au sein du gène *parC* (Figure 06). Ces mutations diminuent l'affinité de la fluoroquinolone au complexe enzyme-ADN (Robicsek *et al.*, 2006).

En clinique, une résistance cliniquement significative aux fluoroquinolones peut être obtenue avec une seule mutation dans le *gyrA*, comme cela a été observé dans une étude où les CMI de la ciprofloxacine sont passées de 0,38 mg/L à 12 mg/L. Cependant, des substitutions doubles d'acides aminés dans les gènes *gyrA* et *parC* sont nécessaires pour obtenir un niveau de résistance plus élevé (ciprofloxacine). (CMI de la ciprofloxacine >32 mg/L). Il n'y a pas eu de preuve de mutations dans le gène *parC* sans mutation concomitante simultanée dans *gyrA*, ce qui suggère que l'ADN topoisomérase IV pourrait être une cible complémentaire pour les fluoroquinolones. Les gènes de résistance à médiation plasmidique n'ont pas été identifiés dans les études épidémiologiques d'*A. baumannii* ; cependant, il ne serait pas surprenant de voir l'émergence de gènes de résistance à médiation plasmidique, puisque ce phénomène a été signalé chez *E. coli* et *K. pneumoniae* (Esterly et al., 2011).

<i>gyrA</i>					
X82165	VGDVIGKYHP	HGDSAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
N20227	VGDVIGKYHP	HGDLAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
N10998	VGDVIGKYHP	HGDLAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
SP14050	VGDVIGKYHP	HGDLAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
SP69995	VGDVIGKYHP	HGDLAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
SP14511	VGDVIGKYHP	HGDLAVYETI	VRMAQDFSLR	YLLVDGQGNF	GSIDGDSAAA
<i>parC</i>					
X95819	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDSACYEAM	VLMAQPFSYR
N21649	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDLACYEAM	VLMAQPFSYR
N21972	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDLACYEAM	VLMAQPFSYR
SP70709	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDLACYEAM	VLMAQPFSYR
SP58367	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDLACYEAM	VLMAQPFSYR
SP14050	MSELG-LKSS	GKPK-KSART	VDVVLGKYHP	HGDLACYEAM	VLMAQPFSYR

Figure 06 :Alignement de séquences multiples de QRDR dans *gyrA* et *parC* pour cinq bactéries résistantes d'*Acinetobacter baumannii*. Il existe une mutation ponctuelle à la position Ser-83 vers Leu-83 et Ser-80 vers Leu80 pour les gènes *gyrA* et *parC*, respectivement, comme indiqué dans les cases. X82165 et X95819 sont des séquences de type sauvage des gènes *gyrA* et *parC*. (Biglariet al., 2017)

Un autre mécanisme de résistance aux fluoroquinolones implique des systèmes d'efflux codés par le chromosome qui diminuent les concentrations de médicaments dans la cellule bactérienne (Tableau 10).

3.4 Résistance aux tétracyclines

Deux types de pompes d'efflux qui nécessitent de l'énergie sont responsables de la résistance à la tétracycline chez *A. baumannii* (Gerson *et al.*, 2018). Les pompes de type famille résistance/nodulation/division cellulaire (RND), la deuxième catégorie fait référence à des pompes d'efflux de la superfamille des facilitateurs majeurs de la tétracycline (MFS) : TetA et TetB (Foong *et al.*, 2020) (Tableau 09).

Les PPR de résistance à la tétracycline de la famille TetM/TetW/TetO/TetS abolissent l'effet inhibiteur de la tétracycline sur la synthèse des protéines par une modification non covalente des ribosomes (Dönhöfer *et al.*, 2012). Bien que rare, la résistance à la minocycline chez *A. baumannii* a été attribuée à la protection ribosomale et au gène *tetM*. Le produit de ce dernier gène assure la libération de la tétracycline de son site de liaison ribosomique par un mécanisme dépendant du GTP, permettant la poursuite de la traduction malgré la présence de la tétracycline (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Des études transcriptomiques récentes ont montré qu'*A.baumannii* peut rapidement devenir résistant à la tigécycline. La tigécycline a été un outil puissant contre *A. baumannii* dans l'arsenal du clinicien jusqu'à récemment, lorsque divers variants du gène *tet(X)* à médiation plasmidique sont apparus. Tet(X3), Tet(X4) et Tet(X5) sont des monooxygénases qui peuvent inactiver toutes les tétracyclines, même la tigécycline et l'éravacycline et l'omadacycline récemment autorisées (Gales *et al.*, 2006 ; Kyriakidis *et al.*, 2021).

3.5 Résistance aux sulfamides

La résistance aux sulfamides peut être à médiation chromosomique ou plasmidique (Byrne-Bailey *et al.*, 2009). La résistance aux sulfamides à médiation chromosomique implique soit une mutation génétique dans le gène DHPS connu sous le nom de gène *folP*, soit l'acquisition d'un gène altéré codant pour le DHPS connu sous le nom de gène *sul* (Jiang *et al.*, 2019, Wu *et al.*, 2019, Rolbiecki *et al.*, 2020) par l'intermédiaire des éléments génétiques mobiles (EGMs).

La résistance aux sulfamides médiée par les plasmides est obtenue par le gène *sul* qui peut être transloquer entre les plasmides et les chromosomes par les EGMs. Les plasmides portant le gène *sul* peuvent être disséminés entre des espèces bactériennes

identiques/différentes ou des genres bactériens différents par conjugaison ou transformation (El-Badawy *et al.*, 2021).

Il existe trois variantes du gène *sul*, à savoir *sul1*, *sul2* et *sul3* (pour *Acinetobacter baumannii* on trouve que le gène *sul1* et *sul2*) (Jiang *et al.*, 2019). Il a été signalé que le gène *sul1* est porté par de grands plasmides conjugatifs et des intégrons de classe 1, tandis que le gène *sul2* est porté par de petits plasmides non conjugatifs et de grands plasmides conjugatifs également (El-Badawy *et al.*, 2021).

Tableau 09 : les gènes et les séquences nucléotidiques des pompes d'efflux majeur chez *Acinetobacter baumannii*(Swicket *et al.*, 2011 ; Ju *et al.*, 2021)

Pompes d'efflux	Familles	Gènes	Séquences nucléotidiques	Antibiotiques
Tet(A)	MFS	<i>TetA</i>	F : 5'- GTAATTCTGAGCACTGTTCG-3' R : 5'- CTGCCTGGACAACATTGCTT-3'	Tetracycline
Tet(B)	MFS	<i>TetB</i>	F : 5'- CTCAGTATTCCAAGCCTTTG-3' R : 5'- ACTCCCCTGAGCTTGAGGGG-3'	Tetracycline
MdfA	MFS	<i>MdfA</i>	F : 5'-CATTGGCAGCGATCTCCTTT-3' R : 5'- TTATAGTCACGACCGACTTCTTTCA	Ciprofloxacines
AdeABC	RND	<i>AdeA</i>	F: 5'-ATC TTC CTG CAC GTG TAC AT-3' R: 5'-GGC GTT CAT ACT CAC TAA CC-3'	β-lactamines, fluoroquinolones, tetracycline, aminoglycosides
		<i>AdeB</i>	F: 5'-GTATGAATTGATGCTGC-3' R: 5'-CACTCGTAGCCAATACC-3'	
		<i>AdeC</i>	F: 5'-AGCCTGCAATTACATCTCAT-3' R: 5'-TGGCACTTCACTATCAATAC-3'	
AbeM	MATE	<i>AbeM</i>	F: 5'-GTAGGTGTAGGCTTATGGA -3 R: 5'-GTACCGAAGTGACTGAAAT-3'	Aminoglycosides, fluoroquinolones
AdeIJK	RND	<i>AdeJ</i>	F: 5'-GCGAATGGACGTATGGTTCT-3' R: 5'-CATTGCTTTCATGGCATCAC-3	Fluoroquinolones
AdeFGH	RND	<i>AdeF</i>	F: 5'-GGTGTGACCAAGATAAACG-3' R: 5'-GTGAATTTGGCATAGGGACG-3'	Fluoroquinolones, β-lactamines, tétracyclines

3.6 Résistance à la colistine :

Deux mécanismes différents de résistance à la colistine ont été caractérisés chez *A. baumannii*. Le premier mécanisme comprend l'inactivation complète de la voie de biosynthèse du lipide A et la perte de LPS de la membrane externe. Cette voie pourrait être inactivée par des délétions, des mutations ponctuelles ou des insertions dans l'un des trois gènes (*lpxA*, *lpxC* et *lpxD*) (Al-Kadmy *et al.*, 2020). En réponse à la perte totale de LPS, *A. baumannii* modifie l'expression des systèmes de transport et de biosynthèse critiques associés à la modulation de la composition et de la structure de la surface bactérienne. Une souche résistante à la colistine déficiente en LPS avec une charge moins négative pourrait être la raison d'une perte d'affinité pour la colistine (Cai *et al.*, 2012). Le deuxième mécanisme comprend la modification du LPS par l'ajout de phosphoéthanolamine (pETN) au lipide A en position 1 ou 4' par une phosphoéthanolamine transférase de type EptA codée chromosomiquement par le gène *pmrC*. De plus, des mutations dans les gènes *pmrA* et *pmrB* codés par le chromosome entraînent une activation constitutive du système à deux composants PmrA/PmrB, qui à son tour régule à la hausse l'expression de *pmrC* (Dortet *et al.*, 2018).

Dans certains cas, *A. baumannii* possède un gène auxiliaire *pmrC*-like (*eptA*), et certaines souches peuvent avoir plus d'une copie de ce gène. Il a été montré que l'association de ce gène avec la séquence d'insertion ISAbal augmente nettement dans les souches résistantes à la colistine (Olaitan *et al.*, 2014).

Récemment, la résistance à la colistine due aux gènes *mcr1-9* à médiation plasmidique a été décrite chez de nombreuses espèces bactériennes, mais pas chez *A. baumannii* (Snyman *et al.*, 2020).

4. La résistance d'*Acinetobacter baumannii* durant le Covid-19

La co-infection par le SARS-CoV-2 et les infections secondaires par d'autres micro-organismes, comme *A. baumannii*, est un facteur essentiel du COVID-19, et elle peut aggraver la progression et le pronostic, en particulier chez les patients hospitalisés.

Parmi 1495 patients COVID-19 hospitalisés à Wuhan, 102 (6,8%) patients ont été coinfecteds par des infections bactériennes graves, causer principalement par *A. baumannii* (35,8%) avec des taux de résistance élevés (91,2%), et

près de la moitié d'entre eux (49,0%, 50/102) sont décédés pendant l'hospitalisation(Li *et al.* 2020).

Un récent rapport italien a révélé que l'un des micro-organismes les plus couramment isolés chez les patients atteints de COVID-19 était *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB), ce qui suggère une aggravation de sa prévalence en USI probablement due à la survenue de la pandémie(Ceparano *et al.* 2022). Similaire à une étude chinoise qui a révélé que 55,6% des patients COVID-19 étaient co-infectés par *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes (CRAB)(Rangel *et al.*, 2021).

Dans un hôpital de New Jersey, 34 patients atteints d'une infection ou d'une colonisation par le CRAB nosocomiale ont été identifiés, dont 28 (82 %) avec une incidence d'infection ou de colonisation par le CRAB s'est produite pendant la forte augmentation des cas de COVID-19 dans l'établissement(Perez *et al.* 2020).Serapide *et ses collègues* ont signalé qu'*Acinetobacterbaumannii* était le principal agent pathogène chez les patients COVID-19 (58,7 %), où il était la cause la plus fréquente d'infection du sang avec le taux de mortalité le plus élevé (68,7 %)(Serapide *et al.*, 2022).

Malgré le respect précis des mesures de contrôle des infections, y compris les précautions contre les contacts, *Duployezet al.*,(2021)ont rencontré une épidémie d'*Acinetobacter baumannii* producteur d'OXA-23 dans 5 unités de soins intensifs de 10 lits chacune dans un hôpital japonais.

Chen *et al.*, (2021) ont également signalé que les co-infections bactériennes et fongiques chez les patients COVID-19, dont un patient qui présentait une infection à *A.baumannii* hautement résistante aux antibiotiques, entraînaient des difficultés avec le traitement anti-infectieux, entraînant une possibilité plus élevée de développer une septicémie (Rangel *et al.*, 2021).

Partie II :

Traitement des articles

1. Matériels et méthodes

1.1. L'isolement et l'identification :

Quatre-vingt-douze isolats cliniques non répétitifs d'*A.baumannii* ont été collectés dans plusieurs hôpitaux d'Alger (n = 64), Blida (n = 6), Tipaza (n = 3), Sétif (n = 2), Boumerdes (n = 1), Bejaia (n=1), Oran, n=13), Tiaret (n=1) et Tamanrasset (n=1) entre janvier 2012 et décembre 2016.

Tous les isolats cliniques ont été identifiés par des méthodes microbiologiques standard utilisant le système d'identification Api 20NE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).**(Extrait de l'article : Phenotypic and genotypic characterization of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Algerian hospitals)(Benamrouche et al., 2020).**

Entre octobre 2018 et octobre 2019, 112 isolats d'*A.baumannii* ont été collectés à l'hôpital d'éducation, de traitement et de recherche de Sina basé à l'Université des sciences médicales de Tabriz. La source de ces isolats comprenait l'aspiration endotrachéale (n = 32), la plaie (n = 38), le sang (n = 22), l'urine (n = 12), le lavage broncho-alvéolaire (n = 5) et le cathéter IV (n = 3) de patients admis en interne, chirurgie, brûlés, maladies infectieuses et diverses unités de soins intensifs. Les échantillons cliniques ont été cultivés sur de la gélose au sang et du milieu MacConkey (Liofilchem, Italie).

Les colonies suspectes d'*A.baumannii* ont été initialement identifiées par des méthodes biochimiques standards. L'identification d'*A. baumannii* a été confirmée par l'amplification des gènes de la sous-unité B de l'ADN gyrase (*gyrB*) et de la sous-unité β de l'ARN polymérase (*rpoB*) en utilisant la PCR. Finalement, les isolats ont été conservés à -70 ° C dans un Bouillon Trypticase Soja (TSB) (Liofilchem, Italie) contenant 20 % (v/v) de glycérol, pour une analyse plus approfondie **(Extrait de l'article : Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from north west Iran: high prevalence of OXA genes in sync)(Vahhabi et al., 2021)**

1.2. Tests de sensibilité aux antibiotiques :

Les tests de sensibilité aux antibiotiques ont été effectués à l'aide de la méthode de diffusion sur disque conformément aux directives du CLSI. Les antibiotiques testés, selon la nomenclature nationale des médicaments, étaient la ticarcilline (75 μ g), la

pipéracilline (100 µg), la ticarcilline-acide clavulanique (75/10 µg) et rifampicine (30 µg) (Benamrouche et al. 2020), la ceftazidime (30 µg), l'imipénème (10 µg), la gentamicine (10 µg), amikacine (30 µg), tobramycine (10 µg), ciprofloxacine (5 µg), lévofloxacine (5 µg), triméthoprime-sulfaméthoxazole (1,25/23,75 µg) (Benamrouche et al., 2020 ; Vahhabi et al., 2021).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des carbapénèmes ont été déterminées pour tous les isolats d'*A.baumannii* à l'aide de bandelettes E-test (imipénème, méropénème et doripénème) (Liofilchem, Italie).

Les résultats de l'imipénème, du méropénème et du doripénème ont été interprétés selon (CLSI-2018) (Vahhabi et al., 2021).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour la nétilmicine et la colistine ont été déterminées respectivement à l'aide de la méthode E-test (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) et de la méthode de microdilution en bouillon dans le bouillon Mueller-Hinton conformément aux directives (CLSI-2018). Les isolats d'*A. baumannii* ont été définis comme des phénotypes MDR et XDR selon (Magiorakos et al., 2012).

Le contrôle qualité de l'analyse de sensibilité aux antimicrobiens a été effectué avec *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Escherichia coli* ATCC 25922 (Benamrouche et al., 2020; Vahhabi et al., 2021).

1.3. Extraction de l'ADN et PCR :

L'ADN bactérien a été extrait par ébullition (Benamrouche et al. 2020) et à l'aide du kit QIAamp DNA Mini (Qiagen GmbH, Allemagne) (Vahhabi et al. 2021).

Un test PCR simplex conventionnel a été effectué dans un mélange réactionnel de 50 µL contenant les concentrations finales d'amorce 0,5 µM, 2,5 U/µL Taq polymérase, 2 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP, 10 µL Tampon 5 ×, matrice d'ADN 3 µL et l'eau sans nucléase. Les conditions d'amplification consistaient en une dénaturation à 94°C pendant 7 minutes et 35 cycles de dénaturation à 94°C pendant 30 s, une hybridation à 55°C pendant 30 secondes et une extension à 72°C pendant 1 minute, avec une extension finale à 72°C pendant 7 minutes. Les produits de PCR ont été détectés dans un gel d'agarose à 2 %. Toutes les amorces PCR ciblant les gènes de résistance

utilisées dans cette étude sont répertoriées dans le tableau 10 (Benamrouche et al. 2020).

La séquence d'insertion a été détectée chez des isolats d'*A.baumannii* à l'aide d'amorces sens et anti sens spécifiques à *ISAbal* (*ISAbal*-F/*ISAbal*-R) (tableau 10). Pour la détection de la liaison *ISAbal*, la PCR a été réalisée en utilisant l'amorce sens *ISAbal* en combinaison avec des amorces inverses de type bla OXA-23 ou bla OXA-51 (Vahhabi et al. 2021).

Tableau 10 : Séquences d'amorce (Benamrouche et al., 2020; Vahhabiet al., 2021)

Gène	Séquence d'amorce (5'-3')		Taille (pb)
	Forward	Reverse	
<i>BlaND M</i>	AATGGAATTGCCCAATATTATGC	TCAGCGCAGCTTGTCGGC	621
<i>blaOXA-23-like</i>	GATCGGATTGGAGAACCAG A	ATTTCTGACCGCATTCCA T	
<i>blaOXA-51-like</i>	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	TGGATTGCACTTCATCTTG G	246 bp
<i>ISAbal I</i>	CACGAATGCAGAAGTTG	CGACGAATACTATGACAC	768 bp / 549 bp

2. Résultats et discussion

La résistance aux antibiotiques chez *A.baumannii* a entraîné des défis importants associés au traitement des patients infecté dans le monde. La caractérisation moléculaire des mécanismes de la résistance est une étape majeure pour lutter contre sa propagation et développer des stratégies thérapeutiques.

Dans les pays en développement, la facilité de disponibilité des antibiotiques est probablement l'un des plus grands contributeurs à la résistance aux antibiotiques, il y a peu de réglementation sur la vente au détail de produits pharmaceutiques. De plus, la souche abritait plusieurs gènes en relation avec la multirésistance.

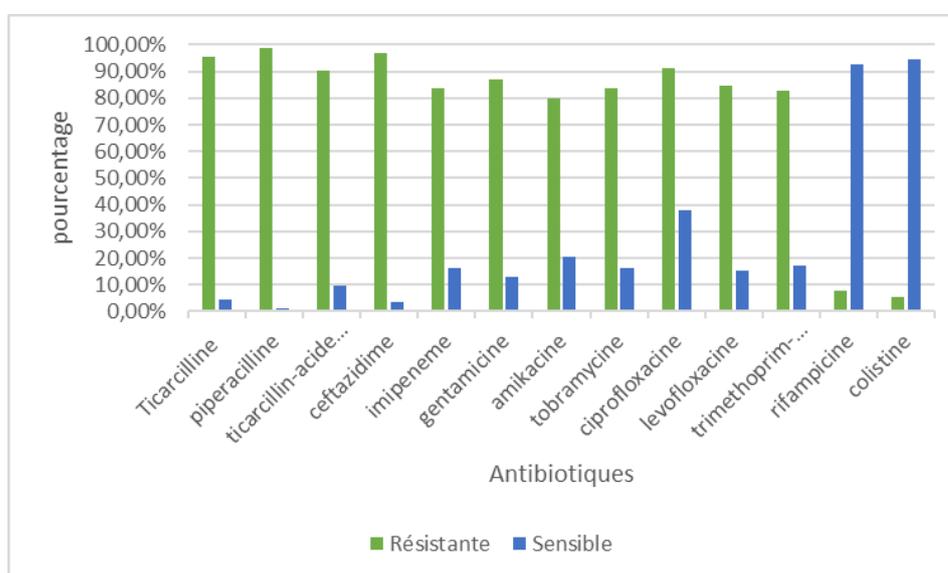


Figure 07 : Résistance aux antibiotiques chez les souches *A.baumannii*(Benamrouche *et al.*, 2020).

Dans l'étude Algérienne de Benamrouche *et al.* (2020), parmi 92 isolats d'*Acinetobacter baumannii* 96.7% des souches sont MDR et 83.7% sont CRAB et les seuls antibiotiques efficaces sont la colistine et rifampicine, contrairement à l'étude Iranienne de Vahhabi *et al.* (2021), dans la quel tous les isolats sont MDR et presque la moitié 51.8% CRAB, Les seuls antibiotiques efficace sont colistine/Ampicilline-sulbactam(Benamrouche *et al.* 2020).

Les résultats de la figure 08 sont plus élevés que celles précédemment décrites par Ramoul *et al.*,(2016) à Annaba, Khorsi *et al.*, (2015) à Alger, Mesli *et al.*, (2013)à l'ouest, cette évolution a causé une augmentation des CMIs de l'imipénème correspondant à > 32 mg/mL, 8-128 µg/mL, 0.5-512µg/mL, respectivement.Des

souches prélevées pendant la même période dans une étude en Maroc EL Hafa *et al.* (2019) ont révélées des taux élevés de résistance aux céfépime, ciprofloxacine, ceftriaxone, ticarcilline, pipéracilline/tazobactam, ceftazidime et ticarcilline/acide clavulanique (100 %), 74% de résistance à l'amikacine, 95,7% à la tobramycine et 100% à la gentamicine dans 23 souches de CRAB avec un profil élevé de résistance à l'imipénem (CMI > 32 mg/mL). Le taux élevé des souches résistantes aux carbapénèmes est préoccupant dans les régions entourant la Méditerranée, y compris l'Europe du Sud, le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord, jusqu'à 90% des isolats cliniques d'*A.baumannii* sont résistants aux carbapénèmes (Ma *et McClean*, 2021), surtout que ces derniers sont considérés comme le traitement choix des infections causées par *Acinetobacter baumannii* MDR.

Comme la tigécycline n'a pas été enregistrée dans de nombreux pays, Les polymyxines sont maintenant largement utilisées comme l'un des derniers recours pour Infections CRAB bien qu'elles été initialement évitées en raison de toxicités systémiques (néphrotoxicité et neurotoxicité).

En Algérie Benamrouche *et al.*,(2020) ont détectés cinq souches résistantes à la colistine, avec les CMI variaient entre 4 et 128 µg/mL. Sept (7,6 %) isolats résistants à la rifampicine. Ce taux est supérieur à CMI= 16 mg/L rapporté Bakour *et al.*, (2014) et (2,8%) par Bakour *et al.*,(2013) à Sétif et Tizi-Ouzou, respectivement.

Depuis *Acinetobacter spp.* Résistant à la colistine a été signalé pour la première fois en République tchèque en 1999, le nombre de rapports dans le monde entier a augmenté d'année en année. Récemment une étude en Grèce a montré que 32,8% des souches CRAB étaient également résistant à la colistine, avec des CMI allant de 4 à 64 mg/L. Ces résultats indiquent que les taux de résistance à la colistine parmi les isolats de CRAB en Grèce sont en augmentation par rapport à des études précédente ayant rapporté un taux de résistance de 27,3 % en 2015. D'autres cas de la résistance à la colistine ont été signalés en Égypte par Abdulzahra *et al.*, (2018) et en Tunisie par Jaidane *et al.*, (2015). L'émergence de ces souches résistantes à colistine peut être expliquée par l'exposition prolongée de la Colistine aux patients par les souches de CRAB.

Ces études ont rapporté que les mécanismes de résistance à la colistine sont représentés par des mutations dans l'opéron CAB et les gènes de biosynthèse du LPS.

Récemment une nouvelle résistance dû à *mcr-1* et *mcr-3.4* a été rapporté en Pakistan et Chine respectivement.

La résistance à le carbapénème est majoritairement médiée par les CHDLs et les MBLs. Dans l'étude Iranienne la résistance élevée à l'imipénème, au méropénème et au doripénème (CMI > 32 µg/mL) est principalement due aux CHDLs ayant *blaOXA-23-like* le gène le plus dominant dans les souches CRAb (82.1%).

La dominance de ce gène est en accord avec d'autres études récentes en allant de : 56.7% Arabie Saoudite, 90% Maroc, 96.4% Liban, 100% Egypte (Abouelfetouh *et al.*, 2019 ; Rafei *et al.*, 2020 ; Al-Sultan, 2021 ; Massik *et al.*, 2021).

blaOXA-5-like a été identifié chez toutes les souches d'*A.baumannii* renforçant ainsi l'idée de son utilisation comme marqueur de détection.

En Algérie, plusieurs études ont décrit la résistance aux carbapénèmes d'isolats d'*A.baumannii* dans plusieurs localités : *blaOXA-23-like* à Annaba (71%), *blaOXA-24-like* et *blaOXA-72-like* à Sétif (14.7%), *blaOXA-23-like* à Tizi-Ouzou (5%), et *blaOXA-23-like* et *blaOXA-24-like* à Tlemcen et Oran (50%, 8%) ; et carbapénémase de classe B (métallo-β-lactamase) *NDM-1* à Oran, Alger et Sétif (Bakour *et al.* 2014). Dans l'étude de Benamrouche *et al.* (2020) cinq souches portaient le gène *blaNDM*, identifié comme *blaNDM-1*.

La carbapénémase *NDM-1*, initialement identifiée chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, a été trouvée principalement chez les entérobactéries. Cependant, cette résistance a été acquise par *Acinetobacter baumannii* et des rapports dans différents pays ont décrit la présence de gènes *blaNDM* (Karthikeyan *et al.*, 2010 ; Kaase *et al.*, 2011 ; Pfeifer *et al.*, 2011).

Le premier rapport d'une résistance aux carbapénèmes via *NDM-1* a été signalé il y a 12 ans par Boulenger *et al.*, 2011 et Bogaert *et al.*, 2012. Après, des études ont détecté cette enzyme dans l'Ouest : Oran, l'Est : Annaba et le Centre Algérie : Tizi-Ouzou, Alger, Béjaïa et Sétif (Benamrouche *et al.* 2020)

L'élément *ISAba1* a été trouvé chez 95,5 % des isolats d'*A.baumannii* et dans (69,5 %) isolats avec *blaOXA-23-like* de Vahhabiet *al.*, (2021). Cette séquence d'insertion s'est également avérée être la plus répandue dans 100% des souches CRAb de

Abouelfetouh *et al.*(2019)(Égypte), bien que différent en pourcentage, comme indiqué précédemment. Khorsi *et al.*(2015),AlSultan *et al.*(2021) ont enregistré respectivement une prévalence de 92.8% (Algérie) et 84 % (Arabie saoudite). Indépendamment des différences de pourcentages, ces éléments d'insertion contribuent à la capacité d'*Acinetobacterbaumanniid*'être résistant aux carbapénèmes.

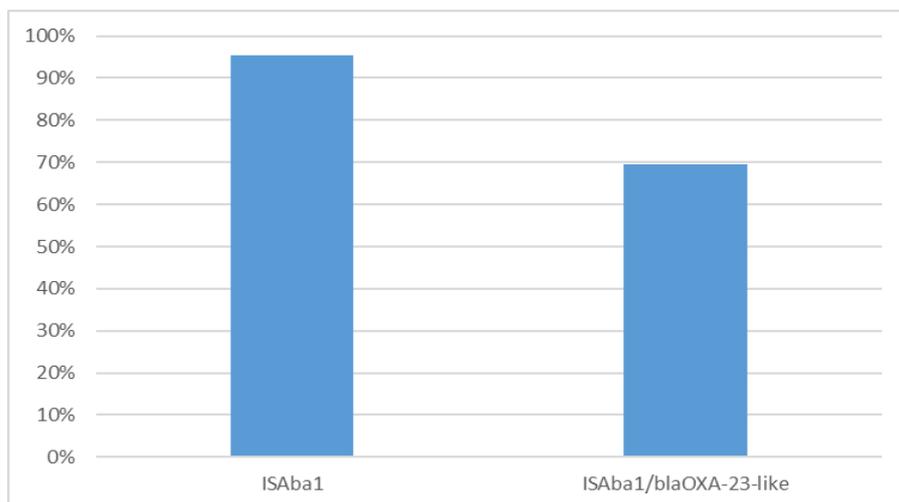


Figure 08: Prévalence de ISAbal et ISAbal en amont du gène blaOXA-23-like (Vahhabi *et al.*, 2021)

Conclusion

A.baumannii a développé de multiples mécanismes de résistance aux antibiotiques, ce qui accroît les conséquences néfastes de son potentiel pathogène et représente un défi important pour les patients et les prestataires de soins de santé.

Les cliniciens doivent tenir compte de tous les facteurs de risque documentés et de l'activité synergique expérimentale de différents antimicrobiens afin d'obtenir un traitement plus efficace pour les patients atteints d'infections à *A. baumannii* MDR. L'efficacité du traitement repose principalement sur des associations antimicrobiennes précises avec le sulbactam ou la polymyxine E (colistine).

D'autre part, la monothérapie a été décrite comme efficace contre certaines souches d'*A.baumannii* dans certains scénarios cliniques. L'OMS a inclus le CRAB (*A.baumannii* résistant aux carbapénèmes) dans le "groupe critique" des bactéries qui représentent la plus grande menace pour la santé humaine et a recommandé de poursuivre les recherches pour faire face à son impact clinique ; toutefois, outre l'investissement dans de nouvelles alternatives thérapeutiques, les efforts doivent être orientés vers la limitation de l'utilisation aveugle des antibiotiques à large spectre dans les hôpitaux.

La résistance aux antimicrobiens deviendra une préoccupation majeure dans les années à venir, et son impact clinique attendu ne pourra être limité que si des équipes multidisciplinaires se réunissent dans le monde entier pour développer des solutions innovantes non seulement au niveau moléculaire, mais aussi au niveau institutionnel.

En perspective de ce travail, il serait intéressant d'explorer l'état actuel de la résistance des souches d'*A.baumannii* dans les hopitaux algériens. Un intérêt particulier devrait concerner les supports génétiques à l'origine de cette résistance. Ces connaissances permettront l'élaboration d'une stratégie à la fois efficace et rationnelle contre cette bactérie multirésistante.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abdulzahra, A. T., Khalil, M. A. F., &Elkhatib, W. F. (2018). First report of colistinresistanceamongcarbapenem-resistant Acinetobacter baumanniiisolatesrecoveredfromhospitalized patients in Egypt. *New Microbes and New Infections*, 26, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.08.007>

Abouelfetouh, Alaa, and Aisha S. Torky and ElsayedAboulmagd. 2019. “Phenotypic and GenotypicCharacterization of Carbapenem-Resistant Acinetobacter BaumanniiIsolatesfrom Egypt.” *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 8(185). doi:<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0611-6>.

Adams, M. D., Nickel, G. C., Bajaksouzian, S., Lavender, H., Murthy, A. R., Jacobs, M. R., &Bonomo, R. A. (2009). Resistance to Colistin in *Acinetobacter baumannii* Associated with Mutations in the PmrABTwo-Component System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(9), 3628-3634. <https://doi.org/10.1128/aac.00284-09>

Akova, M. (2008). Sulbactam-containing β -lactamase inhibitor combinations. *ClinicalMicrobiology and Infection*, 14, 185-188. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01847.x>

Akova, M., Yang, Y., &Livermore, D. M. (1990). Interactions of tazobactam and clavulanatewithinducibly- and constitutively-expressed Class I β -lactamases. *Journal of AntimicrobialChemotherapy*, 25(2), 199-208. <https://doi.org/10.1093/jac/25.2.199>

Alamri, A. M., Alsultan, A. A., Ansari, M. A., &Alnimr, A. M. (2020). Biofilm-Formation in ClonallyUnrelatedMultidrug-Resistant Acinetobacter baumanniiIsolates. *Pathogens*, 9(8), 630. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080630>

Aldred, K. J., Kerns, R. J., &Osheroff, N. (2014). Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>

Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). MolecularMechanisms of AntibacterialMultidrug Resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>

Al-Kadmy, I. M., Ibrahim, S. A., Al-Saryi, N., Aziz, S. N., Besinis, A., &Hetta, H. F. (2020). Prevalence of GenesInvolved in Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: First Report from Iraq. *Microbial Drug Resistance*, 26(6), 616-622. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0243>

Ardebili, A., Lari, A., &Hashemi, A. (2018). AdeR-AdeS mutations & ; overexpression of the AdeABC efflux system in ciprofloxacin-resistant Acinetobacter baumanniiclinicalisolates. *Indian Journal of MedicalResearch*, 147(4), 413. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_644_16

Aryal, S. (2021, août 10). *Biochemical Test of Acinetobacter baumannii*. Microbe Notes. <https://microbenotes.com/biochemical-test-of-acinetobacter-baumannii/>

Asif, M., Alvi, I. A., & Rehman, S. U. (2018). Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and Drug Resistance, Volume 11*, 1249-1260. <https://doi.org/10.2147/idr.s166750>

Al-Sultan, A. A. (2021). Prevalence of High-Risk Antibiotic Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Holy Cities of Makkah and Al-Madinah. *The Open Microbiology Journal*, 15(1), 145–151. <https://doi.org/10.2174/1874285802115010145>

B

Bakour, S., Touati, A., Bachiri, T., Sahli, F., Tiouit, D., Naim, M., Azouaou, M., & Rolain, J. M. (2014). First report of 16S rRNA methylase ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* and rapid spread of metallo- β -lactamase NDM-1 in Algerian hospitals. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 20(11), 696–701. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.07.010>

Bakour, S., Touati, A., Sahli, F., & Ait, A. (2013). Antibiotic resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Algeria ☆, ☆☆, ★. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease Journal*, 76, 529–531. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.009>

Baumann, P., Doudoroff, M., & Stanier, R. Y. (1968). A Study of the *Moraxella* Group II. Oxidative-negative Species (Genus *Acinetobacter*). *Journal of Bacteriology*, 95(5), 1520-1541. <https://doi.org/10.1128/jb.95.5.1520-1541.1968>

Bayan, E., Pustovaya, L., & Volkova, M. (2021). Recent advances in TiO₂-based materials for photocatalytic degradation of antibiotics in aqueous systems. *Environmental Technology & Innovation*, 24, 101822. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.101822>

Benamrouche, N., Lafer, O., Benmahdi, L., Benslimani, A., Amhis, W., Ammari, H., Assaous, F., Azzam, A., Rahal, K., & Maamar, H. T. (2020). Phenotypic and genotypic characterization of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Algerian hospitals. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 14(12), 1395–1401. <https://doi.org/10.3855/jidc.12348>

Bennett, J. W. (2015). Antibiotics : Current Innovations and Future Trends. *Caister Academic Press*. <https://doi.org/10.21775/9781908230546>

- Bentancor, L. V., Camacho-Peiro, A., Bozkurt-Guzel, C., Pier, G. B., & Maira-Litrán, T. (2012). Identification of Ata, a Multifunctional Trimeric Autotransporter of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*, *194*(15), 3950-3960. <https://doi.org/10.1128/jb.06769-11>
- Bhargava, N., Sharma, P., & Capalash, N. (2010). Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Critical Reviews in Microbiology*, *36*(4), 349-360. <https://doi.org/10.3109/1040841x.2010.512269>
- Bialvaei, A. Z., & Samadi Kafil, H. (2015). Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Current Medical Research and Opinion*, *31*(4), 707-721. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989>
- Biglari, S., Hanafiah, A., Mohd Puzi, S., Ramli, R., Rahman, M., & Lopes, B. S. (2017). Antimicrobial Resistance Mechanisms and Genetic Diversity of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from a Teaching Hospital in Malaysia. *Microbial Drug Resistance*, *23*(5), 545-555. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0130>
- Biswas, S., Brunel, J. M., Dubus, J. C., Reynaud-Gaubert, M., & Rolain, J. M. (2012). Colistin : an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *10*(8), 917-934. <https://doi.org/10.1586/eri.12.78>
- Bogaerts P, Rezende de Castro R, Roisin S, Deplano A, Huang TD, Hallin M, Denis O, Glupczynski Y (2012) Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J .Antimicrob Chemother* *67*: 1552-1553
- Boll, J. M., Tucker, A. T., Klein, D. R., Beltran, A. M., Brodbelt, J. S., Davies, B. W., & Trent, M. S. (2015). Reinforcing Lipid A Acylation on the Cell Surface of *Acinetobacter baumannii* Promotes Cationic Antimicrobial Peptide Resistance and Desiccation Survival. *mBio*, *6*(3). <https://doi.org/10.1128/mbio.00478-15>
- Bonnin, R. A., Nordmann, P., & Poirel, L. (2013). Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: a state of the art. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, *11*(6), 571-583. <https://doi.org/10.1586/eri.13.38>
- Bonomo, R. A., & Szabo, D. (2006). Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, *43*(Supplement_2), S49-S56. <https://doi.org/10.1086/504477>
- Boulanger A, Naas T, Fortineau N (2011) NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* from Algeria. *Antimicrob Agents Chemother* *56*: 2214–2215.
- Bouvet, P. J. M., & 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*

Iwoffii. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 36(2), 228-240. <https://doi.org/10.1099/00207713-36-2-228>

Bouvet, P., & Jeanjean, S. (1989). Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. *Research in Microbiology*, 140(4), 291-299. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(89\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0923-2508(89)90021-1)

Bury-Moné, S. (2014). Antibacterial Therapeutic Agents. *Reference Module in Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.00244-0>

Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors : An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>

Buxton, A. E., Anderson, R. L., Werdegar, D., & Atlas, E. (1978). Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus*. *The American Journal of Medicine*, 65(3), 507-513. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90777-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(78)90777-5)

Byrne-Bailey, K. G., Gaze, W. H., Kay, P., Boxall, A. B. A., Hawkey, P. M., & Wellington, E. M. H. (2009). Prevalence of Sulfonamide Resistance Genes in Bacterial Isolates from Manured Agricultural Soils and Pig Slurry in the United Kingdom. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(2), 696-702. <https://doi.org/10.1128/aac.00652-07>

C

C Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>

Cai, Y., Chai, D., Wang, R., Liang, B., & Bai, N. (2012). Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii* : clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1607-1615. <https://doi.org/10.1093/jac/dks084>

Ceparano, M., Baccolini, V., Migliara, G., Isonne, C., Renzi, E., Tufi, D., de Vito, C., de Giusti, M., Trancassini, M., Alessandri, F., Ceccarelli, G., Pugliese, F., Villari, P., Angiulli, M., Battellito, S., Bellini, A., Bongiovanni, A., Caivano, L., Castellani, M. Marzuillo, C. (2022). *Acinetobacter baumannii* Isolates from COVID-19 Patients in a Hospital Intensive Care Unit : Molecular Typing and Risk Factors. *Microorganisms*, 10(4), 722. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040722>

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV)

Pneumonia in Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*.
<https://doi.org/10.2139/ssrn.3523861>

Chin, C. Y., Gregg, K. A., Napier, B. A., Ernst, R. K., & Weiss, D. S. (2015). A PmrB-Regulated Deacetylase Required for Lipid A Modification and Polymyxin Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7911-7914. <https://doi.org/10.1128/aac.00515-15>

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. *Cellular Microbiology*, 7(8), 1127-1138. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00538.x>

Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline Antibiotics : Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 65(2), 232-260. <https://doi.org/10.1128/mnbr.65.2.232-260.2001>

Chu, Y. W., Leung, C. M., Houang, E. T. S., Ng, K. C., Leung, C. B., Leung, H. Y., & Cheng, A. F. B. (1999). Skin Carriage of *Acinetobacter* in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(12), 4206. <https://doi.org/10.1128/jcm.37.12.4206-4206.1999>

Chukwudi, C. U. (2016). rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(8), 4433-4441. <https://doi.org/10.1128/aac.00594-16>

Contou, D., Claudinon, A., Pajot, O., Micaëlo, M., Longuet-Flandre, P., Dubert, M., Cally, R., Logre, E., Fraissé, M., Mentec, H., & Plantefève, G. (2020). Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Annals of Intensive Care*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>

Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J. L., & Igrejas, G. (2017). Mechanisms of quinolone action and resistance : where do we stand ? *Journal of Medical Microbiology*, 66(5), 551-559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>

D

Davey, M. E., & O'toole, G. A. (2000). Microbial Biofilms : from Ecology to Molecular Genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(4), 847-867. <https://doi.org/10.1128/mnbr.64.4.847-867.2000>

Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, *5*(12), 939–951. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO1789>

Dönhöfer, A., Franckenberg, S., Wickles, S., Berninghausen, O., Beckmann, R., & Wilson, D. N. (2012). Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(42), 16900-16905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208037109>

Doughari, H. J., Ndakidemi, P. A., Human, I. S., & Benade, S. (2011). The Ecology, Biology and Pathogenesis of *Acinetobacter* spp. : An Overview. *Microbes and Environments*, *26*(2), 101-112. <https://doi.org/10.1264/jsme2.me10179>

Dortet, L., Potron, A., Bonnin, R. A., Plesiat, P., Naas, T., Filloux, A., & Larrouy-Maumus, G. (2018). Rapid detection of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* using MALDI-TOF-based lipidomics on intact bacteria. *Scientific Reports*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35041-y>

Duployez, C., le Guern, R., Milliere, L., Caplan, M., Loïez, C., Ledoux, G., Jaillette, E., Favory, R., Mathieu, D., & Wallet, F. (2021a). One Outbreak Could Hide Another. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, *74*(4), 367-368. <https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2020.705>

Duployez, C., le Guern, R., Milliere, L., Caplan, M., Loïez, C., Ledoux, G., Jaillette, E., Favory, R., Mathieu, D., & Wallet, F. (2021b). One Outbreak Could Hide Another. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, *74*(4), 367-368. <https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2020.705>

Durán-Manuel, E. M., Cruz-Cruz, C., Ibáñez-Cervantes, G., Bravata-Alcantará, J. C., Sosa-Hernández, O., Delgado-Balbuena, L., León-García, G., Cortés-Ortíz, I. A., Cureño-Díaz, M. A., Castro-Escarpulli, G., Vélez-Reséndiz, J. M., & Bello-López, J. M. (2021). Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *The Journal of Infection in Developing Countries*, *15*(01), 58-68. <https://doi.org/10.3855/jidc.13545>

E

El-Badawy, M. F., Abou-Elazm, F. I., Omar, M. S., El-Naggar, M. E., & Maghrabi, I. A. (2021). The First Saudi Study Investigating the Plasmid-borne Aminoglycoside and Sulfonamide Resistance among *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Genotyped by RAPD-PCR : the Declaration of a Novel Allelic Variant Called *aac(6')-SL* and Three Novel Mutations in the *sul1* Gene in the *Acinetobacter* Plasmid (s). *Infection and Drug Resistance*, *Volume 14*, 4739-4756. <https://doi.org/10.2147/idr.s324707>

El-Hafa , H., Nayme , K., El Hamzaoui, N., Maroui, I., Sbitti, Zerouali, K., Timinouni, M., Belhadj, A.(2019) Dissemination of carbapenem-resistant

Acinetobacter baumannii strains carrying the blaGES , blaNMD , blaOXA-23 in Morocco .GERMS, 2248-2997.

El-Khier, M. (2019). Aminoglycoside Resistance Genes in Acinetobacter baumannii Clinical Isolates. *Clinical Laboratory*, 65(07/2019). <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2019.190103>

ELsheredy, A., Yousif, Z., Elghazzawi, E., Elmenshawy, A., & Ghazal, A. (2021). Prevalence of Genes Encoding Aminoglycoside-Modifying Enzymes and armA among Acinetobacter baumannii Clinical Isolates in Alexandria, Egypt. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 21(8). <https://doi.org/10.2174/1871526521666210225113041>

Esterly, J. S., Richardson, C. L., Eltoukhy, N. S., Qi, C., & Scheetz, M. H. (2011). Genetic Mechanisms of Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter Baumannii*. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(2), 218-228. <https://doi.org/10.1345/aph.1p084>

Etebu, E., et Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR*, 4, 90–101.

F

Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E., & Vila, J. (2008). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology*, 2(1), 40-61. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x>

Eze, E., Chenia, H., & elZowalaty, M. (2018). *Acinetobacter baumannii* biofilms : effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infection and Drug Resistance*, Volume 11, 2277-2299. <https://doi.org/10.2147/idr.s169894>

Fariba Akrami, & Amirmorteza Ebrahimzadeh Namvar. (2019). *Acinetobacter baumannii* as Nosocomial Pathogenic Bacteria. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 34(2), 84-96. <https://doi.org/10.3103/s0891416819020046>

Fernández-Cuenca, F., Martínez-Martínez, L., Conejo, M. C., Ayala, J. A., Perea, E. J., & Pascual, A. (2003). Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(3), 565–574. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKG097>

Foong, W. E., Wilhelm, J., Tam, H. K., & Pos, K. M. (2020). Tigecycline efflux in *Acinetobacter baumannii* is mediated by TetA in synergy with RND-type efflux transporters. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(5), 1135-1139. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa015>

Fournier, P. E., Richet, H., & Weinstein, R. A. (2006). The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*, 42(5), 692-699. <https://doi.org/10.1086/500202>

G

Gaddy, J. A., & Actis, L. A. (2009). Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiology*, 4(3), 273-278. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.5>

Gaddy, J. A., Tomaras, A. P., & Actis, L. A. (2009). The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA Protein Plays a Role in Biofilm Formation on Abiotic Surfaces and in the Interaction of This Pathogen with Eukaryotic Cells. *Infection and Immunity*, 77(8), 3150-3160. <https://doi.org/10.1128/iai.00096-09>

Gales, A., Jones, R., & Sader, H. (2006). Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli : report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clinical Microbiology and Infection*, 12(4), 315-321. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01351.x>

Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*, 11(2), e1004691. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>

Gerner-Smidt, P. (1992). Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Journal of Clinical Microbiology*, 30(10), 2680-2685. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.10.2680-2685.1992>

Gerner-Smidt, P., Tjernberg, I., & Ursing, J. (1991). Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(2), 277-282. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.277-282.1991>

Gerson, S., Nowak, J., Zander, E., Ertel, J., Wen, Y., Krut, O., Seifert, H., & Higgins, P. G. (2018). Diversity of mutations in regulatory genes of resistance-nodulation-cell division efflux pumps in association with tigecycline resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(6), 1501-1508. <https://doi.org/10.1093/jac/dky083>

H

Harbottle, H., Thakur, S., Zhao, S., & White, D. G. (2006). Genetics of Antimicrobial Resistance. *Animal Biotechnology*, 17(2), 111-124. <https://doi.org/10.1080/10495390600957092>

Harding, C. M., Hennon, S. W., & Feldman, M. F. (2017). Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*, 16(2), 91-102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>

Heidary, M. (2018). Detection of aminoglycoside and quinolone resistance genes and evaluation of polymyxin b susceptibility profile in acinetobacterbaumannii clinical isolates in tehran, iran during 2015–2016. *Mediterranean journal of Hematology and InfectiousDiseases*, 10(1), e2018044. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2018.044>

Héritier, C., Poirel, L., Fournier, P. E., Claverie, J. M., Raoult, D., & Nordmann, P. (2005). Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(10), 4174–4179. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4174-4179.2005>

Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*. *Virulence*, 3(3), 243-250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>

J

J. Ibraheem, k., & s. Baqer, m. (2021). Review of *acinetobacterbaumannii* : taxonomy, epidemiology, pathogenicity, and antimicrobial resistance. *Minar international journal of applied sciences and Technology*, 03(03), 18-24. <https://doi.org/10.47832/2717-8234.3-3.3>

Jacobs, A. C., Hood, I., Boyd, K. L., Olson, P. D., Morrison, J. M., Carson, S., Sayood, K., Iwen, P. C., Skaar, E. P., & Dunman, P. M. (2010). Inactivation of Phospholipase D Diminishes *Acinetobacterbaumannii* Pathogenesis. *Infection and Immunity*, 78(5), 1952-1962. <https://doi.org/10.1128/iai.00889-09>

Jaidane N, Chaouech C, Messaoudi A, Boujaafar N, Bouallegue O (2015) Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case report and literature review. *Rev Med Microbiol* 26: 78–83.

Jeannot, K., & Potron, A. (2019). *Acinetobacter baumannii*. Société Française de Microbiologie: SFM. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Acinetobacter.pdf

Jiang, H., Cheng, H., Liang, Y., Yu, S., Yu, T., Fang, J., & Zhu, C. (2019). Diverse Mobile Genetic Elements and Conjugal Transferability of Sulfonamide Resistance Genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in *Escherichia coli* Isolates From *Penaeus vannamei* and Pork From Large Markets in Zhejiang, China. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01787>

Johani, K., Abualsaud, D., Costa, D. M., Hu, H., Whiteley, G., Deva, A., & Vickery, K. (2018). Characterization of microbial community composition, antimicrobial resistance and biofilm on intensive care surfaces. *Journal of Infection and Public Health*, 11(3), 418-424. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.10.005>

Ju, Y., Kim, Y. J., Chang, C. L., Choi, G. E., & Hyun, K. Y. (2021). Relationship between *AdeABC* Efflux Pump Genes and Carbapenem in Multidrug-

resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biomedical Science Letters*, 27(2), 59-68. <https://doi.org/10.15616/bsl.2021.27.2.59>

Jung, J., & Park, W. (2015). *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology : current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(6), 2533-2548. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6439-y>

K

Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics : A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33(3), 300. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_349_15

Karruli, A., Boccia, F., Gagliardi, M., Patauner, F., Ursi, M. P., Sommese, P., de Rosa, R., Murino, P., Ruocco, G., Corcione, A., Andini, R., Zampino, R., & Durante-Mangoni, E. (2021). Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Single Center Experience. *Microbial Drug Resistance*, 27(9), 1167-1175. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0489>

Kim, S. W., Choi, C. H., Moon, D. C., Jin, J. S., Lee, J. H., Shin, J. H., Kim, J. M., Lee, Y. C., Seol, S. Y., Cho, D. T., & Lee, J. C. (2009). Serum resistance of *Acinetobacter baumannii* through the binding of factor H to outer membrane proteins. *FEMS Microbiology Letters*, 301(2), 224-231. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01820.x>

Kirtikliene, T., Mierauskaitė, A., Razmienė, I., & Kuisiene, N. (2021). Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Genetic Characterization and Spread in Lithuania in 2014, 2016, and 2018. *Life*, 11(2), 151. <https://doi.org/10.3390/life11020151>

Kishk, R., Soliman, N., Nemr, N., Eldesouki, R., Mahrous, N., Gobouri, A., Azab, E., & Anani, M. (2021). Prevalence of Aminoglycoside Resistance and Aminoglycoside Modifying Enzymes in *Acinetobacter baumannii* Among Intensive Care Unit Patients, Ismailia, Egypt. *Infection and Drug Resistance*, Volume 14, 143-150. <https://doi.org/10.2147/idr.s290584>

Kornelsen, V., & Kumar, A. (2021). Update on Multidrug Resistance Efflux Pumps in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7). <https://doi.org/10.1128/aac.00514-21>

Khorsi, K., Messai, Y., Hamidi, M., Ammari, H., & Bakour, R. (2015). High prevalence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* and dissemination of carbapenemase-encoding genes blaOXA-23-like, blaOXA-24-like and blaNDM-1 in Algiers hospitals. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 8(6), 438-446. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.05.011>

Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides : An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>

Kurcik-Trajkovska, B. (2009). *Acinetobacter* spp. - A Serious Enemy Threatening Hospitals Worldwide. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2(2), 157-162. <https://doi.org/10.3889/mjms.1857-5773.2009.0043>

Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, 10(3), 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>

L

Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., Cha, C. J., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(MAR), 55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

Leus, I. V., Weeks, J. W., Bonifay, V., Smith, L., Richardson, S., & Zgurskaya, H. I. (2018). Substrate Specificities and Efflux Efficiencies of RND Efflux Pumps of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*, 200(13). <https://doi.org/10.1128/jb.00049-18>

Li, J., Wang, J., Yang, Y., Cai, P., Cao, J., Cai, X., & Zhang, Y. (2020). Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>

López-Jacome, L. E., Mercado-Casillas, Y. M., Méndez-Sotelo, B. J., Jiménez-Cortes, J. G., Tovar-García, A., Estrada-Velasco, A. Y., Almeida-Villegas, J. A., Martínez, J. D. P., & García-Contreras, R. (2022). Anti-Bacterial Agents. *Encyclopedia of Infection and Immunity*, 494-509. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818731-9.00186-5>

Luke, N. R., Sauberan, S. L., Russo, T. A., Beanan, J. M., Olson, R., Loehfelm, T. W., Cox, A. D., St. Michael, F., Vinogradov, E. V., & Campagnari, A. A. (2010). Identification and Characterization of a Glycosyltransferase Involved in *Acinetobacter baumannii* Lipopolysaccharide Core Biosynthesis. *Infection and Immunity*, 78(5), 2017-2023. <https://doi.org/10.1128/iai.00016-10>

Lupo, A., Haenni, M., & Madec, J.-Y. (2018). Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiology Spectrum*, 6(3), 1–16. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0007-2017>

M

- Magiorakos, A. P., A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, and D. L. Monnet. 2012. "Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance." *Clinical Microbiology and Infection* 18(3):268–81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance : The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, 10(10), 1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
- Massik, Abdelhamid, LahbibHibaoui, BtissamArhoune, Ghita Yahyaoui, Bouchra Oumokhtar, and Mustapha Mahmoud. 2021. "Detection of Metallo-Beta Lactamases and Oxacillinase Genes in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in Morocco." *Pan African Medical Journal* 40. doi: 10.11604/pamj.2021.40.210.28663.
- McConnell, M. J., Actis, L., & Pachón, J. (2013). *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(2), 130-155. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x>
- McQueary, C. N., Kirkup, B. C., Si, Y., Barlow, M., Actis, L. A., Craft, D. W., & Zurawski, D. V. (2012). Extracellular stress and lipopolysaccharide modulate *Acinetobacter baumannii* surface-associated motility. *Journal of Microbiology*, 50(3), 434-443. <https://doi.org/10.1007/s12275-012-1555-1>
- Mesli, E., Berrazeg, M., Drissi, M., Bekkhoucha, S. N., & Rolain, J. M. (2013). Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(9), 739–743. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.024>
- Michelow, I. C., & McCracken, G. H. (2009). ANTIBACTERIAL THERAPEUTIC AGENTS. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 3178-3227. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-4044-6.50253-3>
- Mortensen, B. L., & Skaar, E. P. (2013). The contribution of nutrient metal acquisition and metabolism to *Acinetobacter baumannii* survival within the host. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00095>
- Monem, S., Furmanek-Blaszk, B., Łupkowska, A., Kuczyńska-Wiśnik, D., Stojowska-Swędryńska, K., & Laskowska, E. (2020). Mechanisms protecting *acinetobacterbaumannii* against multiple stresses triggered by the host immune response, antibiotics, and outside host environment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 1–30. <https://doi.org/10.3390/ijms21155498>

Moubareck, C. A., & Halat, D. H. (2020). Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. *Antibiotics*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>

Munoz-Price, L. S., Arheart, K., Nordmann, P., Boulanger, A. E., Cleary, T., Alvarez, R., Pizano, L., Namias, N., Kett, D. H., & Poirel, L. (2013). Eighteen Years of Experience With *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Care Hospital*. *Critical Care Medicine*, 41(12), 2733-2742. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318298a541>

Myers, S. A., & Bennett, T. (2008). xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–4. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323609808>

N

Nebreda-Mayoral, T., Miguel-Gómez, M. A., March-Rosselló, G. A., Puente-Fuertes, L., Cantón-Benito, E., Martínez-García, A. M., Muñoz-Martín, A. B., & Orduña-Domingo, A. (2022). Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(4), 158-165. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

Nemec, A. (2004). Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *Journal of Medical Microbiology*, 53(12), 1233-1240. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45716-0>

Nemec, A., Radolfova-Krizova, L., Maixnerova, M., Vrestiakova, E., Jezek, P., & Sedo, Acinetobacter with the proposal of *Acinetobacter courvalinii* sp. nov. (genomic species 14 sensu Bouvet & Jeanjean), *Acinetobacter dispersus* sp. nov. (genomic species 17), *Acinetobacter modestus* sp. nov., *Acinetobacter proteolyticus* sp. nov. and *Acinetobacter viviani* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66(4), 1673-1685. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.000932>

Nigro, S. J., & Hall, R. M. (2018). Does the intrinsic oxaAb (bla OXA-51-like) gene of *Acinetobacter baumannii* confer resistance to carbapenems when activated by ISAba1? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), 3518–3520. <https://doi.org/10.1093/jac/dky334>

Nishimura, Y., Ino, T., & Iizuka, H. (1988). *Acinetobacter radioresistens* sp. nov. Isolated from Cotton and Soil. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 38(2), 209-211. <https://doi.org/10.1099/00207713-38-2-209>

Nwaehujor, C. O. ., Adika, O. A. ., & Igile, G. O. (2014). Edema : Causes , Symptoms and Treatment Options Complimentary Contributor Copy. *Advances in Medicine and Biology*. Volume 76, November, 151–160. <http://www.novapublishers.com>

O

Odih, E. E., Irek, E. O., Obadare, T. O., Oaikhena, A. O., Afolayan, A. O., Underwood, A., Adenekan, A. T., Ogunleye, V. O., Argimon, S., Dalsgaard, A., Aanensen, D. M., Okeke, I. N., & Aboderin, A. O. (2022). Rectal Colonization and Nosocomial Transmission of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit, Southwest Nigeria. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.846051>

Olaitan, A. O., Morand, S., & Rolain, J. M. (2014). Mechanisms of polymyxin resistance : acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>

Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). <https://doi.org/10.1128/cmr.00181-19>

Onuigbo, M. A. C., & Onuigbo, N. T. C. (2012). De novo HBV infection in a Mayo Clinic hemodialysis population : Economic impact of reduced HBV testing and a call for changes in current US CDC guidelines on HBV testing protocols. *Hemodialysis International*, 16, S32-S38. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2012.00748.x>

Orsini, J. A., & Wilkins, P. A. (Éds.). (2014). Equine Emergency and Critical Care Medicine. *Antimicrobial drugs*, 711-731. <https://doi.org/10.1201/b17486>

P

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii* : Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538-582. <https://doi.org/10.1128/cmr.00058-07>

Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., & Bonomo, R. A. (2007). Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(10), 3471-3484. <https://doi.org/10.1128/aac.01464-06>

Perez, S., Innes, G. K., Walters, M. S., Mehr, J., Arias, J., Greeley, R., & Chew, D. (2020). Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(48), 1827-1831. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6948e1>

Peterson, E., & Kaur, P. (2018). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria : Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>

Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenemresistance in *Acinetobacter baumannii* : mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(9), 826-836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>

R

Ract, P., Compain, F., Robin, F., Decre, D., Gallah, S., & Podglajen, I. (2019). Synergistic in vitro activity between aztreonam and amoxicillin-clavulanate against Enterobacteriaceae-producing class B and/or class D carbapenemases with or without extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Medical Microbiology*, 68(9), 1292-1298. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001052>

Rafei, Rayane, Sabah Jamal, Hassan Mallat, Jad El, Jean-marc Rolain, Estelle Saras, and Marisa Haenni. 2020. "Investigation of an XDR- *Acinetobacter Baumannii* ST2 Outbreak in an Intensive Care Unit of a Lebanese Tertiary Care Hospital.

Ramadan, H. K. A., Mahmoud, M. A., Aburahma, M. Z., Elkhawaga, A. A., El-Mokhtar, M. A., Sayed, I. M., Hosni, A., Hassany, S. M., & Medhat, M. A. (2020). < ; p> ; Predictors of Severity and Co-Infection Resistance Profile in COVID-19 Patients : First Report from Upper Egypt </p><p></p></div><div data-bbox="144 469 853 524" data-label="Text"><p>Ramirez, M. S., Bonomo, R. A., & Tolmasky, M. E. (2020). Carbapenemases : Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*, 10(5), 720. <https://doi.org/10.3390/biom10050720></p></div><div data-bbox="144 537 853 612" data-label="Text"><p>Ramoul, A., Loucif, L., Bakour, S., Amiri, S., Dekhil, M., & Rolain, J. (2016). Journal of Global Antimicrobial Resistance Co-occurrence of bla NDM-1 with bla OXA-23 or bla OXA-58 in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Algeria. 6, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.05.003></p></div><div data-bbox="144 624 853 681" data-label="Text"><p>Rangel, K., Chagas, T. P. G., & De-Simone, S. G. (2021). *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens*, 10(8), 1006. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006></p></div><div data-bbox="144 692 853 749" data-label="Text"><p>Richards, A., Abu Kwaik, Y., & Lamont, R. (2014). Code blue : *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Molecular Oral Microbiology*, 30(1), 2-15. <https://doi.org/10.1111/omi.12072></p></div><div data-bbox="144 761 853 874" data-label="Text"><p>Ripa, M., Galli, L., Poli, A., Oltolini, C., Spagnuolo, V., Mastrangelo, A., Muccini, C., Monti, G., de Luca, G., Landoni, G., Dagna, L., Clementi, M., Rovere Querini, P., Ciceri, F., Tresoldi, M., Lazzarin, A., Zangrillo, A., Scarpellini, P., Castagna, A., . . . Vinci, C. (2021). Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19 : incidence and predictive factors. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(3), 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021></p></div><div data-bbox="484 921 511 939" data-label="Page-Footer"><p>59</p></div>

Robicsek, A., Jacoby, G. A., & Hooper, D. C. (2006). The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 6(10), 629-640. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(06\)70599-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(06)70599-0)

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. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00148>

Rolbiecki, D., Harnisz, M., Korzeniewska, E., Jałowiecki, U., & Płaza, G. (2020). Occurrence of Fluoroquinolones and Sulfonamides Resistance Genes in Wastewater and Sludge at Different Stages of Wastewater Treatment : A Preliminary Case Study. *Applied Sciences*, 10(17), 5816. <https://doi.org/10.3390/app10175816>

S

Sabnis, A., Hagart, K. L., Klöckner, A., Becce, M., Evans, L. E., Furniss, R. C. D., Mavridou, D. A., Murphy, R., Stevens, M. M., Davies, J. C., Larrouy-Maumus, G. J., Clarke, T. B., & Edwards, A. M. (2021). Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. *eLife*, 10. <https://doi.org/10.7554/elife.65836>

Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S40560-020-0429-6/TABLES/1>

Scannapieco, F. A., Bush, R. B., & Paju, S. (2003). Associations Between Periodontal Disease and Risk for Nosocomial Bacterial Pneumonia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Annals of Periodontology*, 8(1), 54-69. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.54>

Serapide, F., Quirino, A., Scaglione, V., Morrone, H. L., Longhini, F., Bruni, A., Garofalo, E., Matera, G., Marascio, N., Scarlata, G. G. M., Cicino, C., Russo, A., Treçarichi, E. M., & Torti, C. (2022). Is the Pendulum of Antimicrobial Drug Resistance Swinging Back after COVID-19 ? *Microorganisms*, 10(5), 957. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10050957>

Shapouri, R., Seyyedi, M., Zeighami, H., & Shokoohizadeh, L. (2021). Genetic diversity of colistin resistance Nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains from Iran. *Journal of Research in Medical Sciences*, 26(1), 125. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_1023_20

Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M., Khodadadi, J., Fotouhi-Ardakani, R., Koohpaei, A., Doosti, Z., & EJ Golzari, S. (2020). Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>

Sherchan, J. B. (2021). Antibiotic susceptibility pattern and risk factors associated with *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infection at a tertiary care hospital. *Journal of Kathmandu Medical College*, 10(1), 4-10. <https://doi.org/10.3126/jkmc.v10i1.38945>

Siddhardha, B., Dyavaiah, M., & Syed, A. (2021). *Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery* (1st ed. 2020 éd.). Springer.

Singh, H., Thangaraj, P., & Chakrabarti, A. (2013). *Acinetobacter baumannii*: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current and Future Therapeutic Management. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 7(11), 2602. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6337.3626>

Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance : mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 3(3), 155-160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>

Snyman, Y., Whitelaw, A. C., Reuter, S., Dramowski, A., Maloba, M. R. B., & Newton-Foot, M. (2020). Clonal expansion of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Cape Town, South Africa. *International Journal of Infectious Diseases*, 91, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.021>

Spence, R. P. (2003). Frequencies and mechanisms of resistance to moxifloxacin in nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(4), 687-690. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg424>

Srinivasan, V. B., Vaidyanathan, V., & Rajamohan, G. (2015). AbuO, a TolC-like outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*, is involved in antimicrobial and oxidative stress resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(2), 1236–1245. <https://doi.org/10.1128/AAC.03626-14>

Sun, B., Liu, H., Jiang, Y., Shao, L., Yang, S., & Chen, D. (2020). New Mutations Involved in Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *mSphere*, 5(2). <https://doi.org/10.1128/msphere.00895-19>

Supuran, C. (2017). Special Issue : Sulfonamides. *Molecules*, 22(10), 1642. <https://doi.org/10.3390/molecules22101642>

Swick, M. C., Morgan-Linnell, S. K., Carlson, K. M., & Zechiedrich, L. (2011). Expression of Multidrug Efflux Pump Genes *acrAB-tolC*, *mdfA*, and *norE* in *Escherichia coli* Clinical Isolates as a Function of Fluoroquinolone and Multidrug Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(2), 921-924. <https://doi.org/10.1128/aac.00996-10>

T

Tjernberg, I., & Ursing, J. (1989). Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS*, 97(7-12), 595-605. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1989.tb00449.x>

Towner, K., Levi, K., & Vlassiadi, M. (2008). Genetic diversity of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(2), 161-167. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01911.x>

V

Vahhabi, A., Hasani, A., Rezaee, M. A., Baradaran, B., Hasani, A., Kafil, H. S., & Soltani, E. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from northwest Iran: High prevalence of oxa genes in sync. *Iranian Journal of Microbiology*, 13(3), 282–293. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i3.6388>

van Bambeke, F., Mingeot-Leclercq, M. P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (2017). Mechanisms of Action. *Infectious Diseases*, 1162–1180.e1. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6285-8.00137-4>

Verma, P., Tiwari, M., & Tiwari, V. (2021). Efflux pumps in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* : Current status and challenges in the discovery of efflux pumps inhibitors. *Microbial Pathogenesis*, 152, 104766. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104766>

Vesentini, S., Soncini, M., Fiore, G., & Redaelli, A. (2010). Mechanisms of Polymyxin B Endotoxin Removal from Extracorporeal Blood Flow : Molecular Interactions. *Contributions to Nephrology*, 45-54. <https://doi.org/10.1159/000315918>

W

Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 769-777. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>

Warburton, P. J., Amodeo, N., & Roberts, A. P. (2016). Mosaic tetracycline resistance genes encoding ribosomal protection proteins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(12), 3333-3339. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw304>

Weber, B. S., Harding, C. M., & Feldman, M. F. (2016). Pathogenic *Acinetobacter* : from the Cell Surface to Infinity and Beyond. *Journal of Bacteriology*, 198(6), 880-887. <https://doi.org/10.1128/jb.00906-15>

Wikipedia contributors. (2021, 26 septembre). *Acinetobacter*. wikipédia. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Acinetobacter>

Wilharm, G., Piesker, J., Laue, M., & Skiebe, E. (2013). DNA Uptake by the Nosocomial Pathogen *Acinetobacter baumannii* Occurs during Movement along Wet

Surfaces. *Journal of Bacteriology*, 195(18), 4146-4153.
<https://doi.org/10.1128/jb.00754-13>

Wisplinghoff, H., Edmond, M. B., Pfaller, M. A., Jones, R. N., Wenzel, R. P., & Seifert, H. (2000). Nosocomial Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter* Species in United States Hospitals :ClinicalFeatures, MolecularEpidemiology, and AntimicrobialSusceptibility. *ClinicalInfectiousDiseases*, 31(3), 690-697.
<https://doi.org/10.1086/314040>

World Health Organization. (2017). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Wu, N., Dai, J., Guo, M., Li, J., Zhou, X., Li, F., Gao, Y., Qu, H., Lu, H., Jin, J., Li, T., Shi, L., Wu, Q., Tan, R., Zhu, M., Yang, L., Ling, Y., Xing, S., Zhang, J., . . .Zhu, T. (2021). Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacterbaumannii* infection in four critical COVID-19 patients. *Emerging Microbes & ; Infections*, 10(1), 612-618. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1902754>

Wu, N., Zhang, W., Xie, S., Zeng, M., Liu, H., Yang, J., Liu, X., & Yang, F. (2019). Increasingprevalence of antibioticresistancegenes in manured agricultural soils in northern China. *Frontiers of Environmental Science & ; Engineering*, 14(1).
<https://doi.org/10.1007/s11783-019-1180-x>

X

Xu, C., Bilya, S., & Xu, W. (2019). adeABC efflux gene in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbes and New Infections*, 30, 100549.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100549>

Y

Yang, S., Hua, M., Liu, X., Du, C., Pu, L., Xiang, P., Wang, L., & Liu, J. (2021). Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes and Infection*, 23(4-5), 104806.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2021.104806>

Yin, X. L., Hou, T. W., Xu, S. B., Ma, C. Q., Yao, Z. Y., Li, W., & Wei, L. (2008). Detection of Drug Resistance–Associated Genes of Multidrug-Resistant *Acinetobacterbaumannii*. *Microbial Drug Resistance*, 14(2), 145-150.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2008.0799>

Yuhan, Y., Ziyun, Y., Yongbo, Z., Fuqiang, L., & Qinghua, Z. (2016). Over expression of AdeABC and AcrAB-TolC efflux systemsconferstigecyclineresistance in clinicalisolates of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Revista da*

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 49(2), 165-171.
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0411-2015>

Z

Zaki, M. E. S., AbouElKheir, N., & Mofreh, M. (2018). Molecular Study of Quinolone Resistance Determining Regions of gyrA Gene and parC Genes in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* Resistant to Fluoroquinolone. *The Open Microbiology Journal*, 12(1), 116-122. <https://doi.org/10.2174/1874285801812010116>

Zavascki, A. P., Goldani, L. Z., Li, J., & Nation, R. L. (2007). Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens : a critical review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(6), 1206-1215. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm357>

Annexes

Annexes 01 :Description des espèces appartenant au genre *Acinetobacter* (**Euzéby, 2014;Nemec, 2014**).

Les espèces	Cultivé (principalement) à partir de
Espèces portant des noms propres bien validés	
<i>A. baumannii</i>	Homme, animaux
<i>A. baylyi</i>	Sol
<i>A. beijerinckii</i>	Homme, animaux, sol, eau
<i>A. bereziniae</i> (anciennement groupe ADN 10)	Homme
<i>A. boissieri</i>	Nectar floral
<i>A. bouvetii</i>	Boue activée
<i>A. brisouii</i>	Tourbe
<i>A. calcoaceticus</i>	Sol
<i>A. gernerii</i>	Boue activée
<i>A. grimontii</i> (= <i>A. junii</i>)	Boue activée
<i>A. guillouiae</i> (anciennement groupe ADN 11)	Homme, sol
<i>A. gyllenbergii</i>	Homme
<i>A. haemolyticus</i>	Homme
<i>A. harbinensis</i>	Eau de rivière
<i>A. indicus</i>	Dumpsite
<i>A. johnsonii</i>	Homme, animaux
<i>A. junii</i>	Homme
<i>A. kookii</i>	Sol
<i>A. lwoffii</i>	Homme, animaux
<i>A. nectaris</i>	Nectar floral
<i>A. nosocomialis</i> (anciennement groupe ADN 13TU)	Homme
<i>A. parvus</i>	Homme, animaux
<i>A. pittii</i> (anciennement groupe ADN 3)	Homme, sol
<i>A. puyangensis</i>	Ecorce de Populus
<i>A. qingfengensis</i>	Ecorce de Populus
<i>A. radioresistens</i>	Homme, sol, cotton
<i>A. rudis</i>	Lait cru, eaux usées
<i>A. schindleri</i>	Homme
<i>A. soli</i>	Sol, homme
<i>A. tandoii</i>	Boue activée
<i>A. tjernbergiae</i>	Boue activée
<i>A. townneri</i>	Boue activée
<i>A. ursingii</i>	Homme
<i>A. venetianus</i>	Eau de mer
Espèces portant des dénominations provisoires ou publiées	
DNA group 6*	Homme
DNA group 13BJ/14TU*	Homme
DNA group 14BJ*	Homme
DNA group 15BJ*	Homme
DNA group 15TU*	Homme
DNA group 16*	Homme, végétaux
DNA group 17*	Homme, sol
DNA group Between 1 and 3*	Homme
DNA group Close to 13TU*	Homme
<i>A. antiviralis</i> "	Mer
" <i>A. kyonggiensis</i> "	Egouts
" <i>A. marinus</i> "	Mer

"A. oleivorans"	Riz
"A. oryzae "	Riz
"A. seohaensis"	Mer
"A.septicus"= A. ursingii	Homme

