

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES
DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à
l'Environnement
« LAMAABE »

MEMOIRE

Présenté par :

SEGHIR SOUHAIB

*En vue de l'obtention du Diplôme de
Master*

Option : Microbiologie Fondamentale

**Résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii* isolée dans
différents hôpitaux de l'ouest algérien**

Soutenu le 12/07/2023, devant le jury composé de :

Présidente	Mme Bendimerad Nahida	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Encadrante	Mme Mesli Merad boudia Esma	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme Ayad Amel	Maître de conférences B	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2022-2023

REMERCIEMENTS

*Tout d'abord, je commence d'abord à remercier **Allah**, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé le courage, la santé, la volonté et la patience nécessaires à la réalisation de cette humble réalisation.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude envers Mme **MESLI MERAD BOUDIA ESMA**, maitre de conférences de classe B à l'université **ABOU BEKR BELKAID** de **TLEMCEEN**, pour avoir accepté d'Accompagner ce travail. Votre guidance et vos conseils éclairés m'ont permis d'approfondir mes connaissances et de développer une réflexion solide sur le sujet. Votre disponibilité, votre soutien, votre patience et votre intérêt pour mes recherches ont été une source d'inspiration et ont contribué à l'amélioration significative de mon mémoire.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Madame **BENDIMERAD NAHIDA**, Maître de conférences de classe B à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à Madame **AYAD AMEL**, Maître de conférences de classe B à l'université de Tlemcen d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail.*

*Je remercie tout le personnel médical de l'hôpital de Tlemcen, Béni saf et Ain Témouchent, particulièrement un grand merci à Monsieur **BENTALHA Azize** Chef de service à l'hôpital de Béni Saf pour sa collaboration.*

*Je remercie extrêmement encore, Madame **BENYAMINA** et Madame **DJELTI**, deux éminentes médecins à l'hôpital Béni Saf, pour leur collaboration précieuse et leur sympathie.*

*Ainsi que tout le personnel du «**LAMAABE**» de l'université Abou BekrBelkaid où a été réalisé ce travail, et au personnel du Laboratoire d'analyses biomédicales **DR BENHAMIDET**.*

*Enfin, je souhaite exprimer ma reconnaissance envers mes collègues **AYA** et **RABEAA** pour leur précieuse contribution lors de la mise en pratique de ce mémoire.*

Dédicaces

Du profond de mon cœur ; je dédie à ceux qui me sont chers :

À ma chère famille,

Vous êtes les piliers de ma vie, les personnes qui me soutiennent et m'inspirent chaque jour. Votre amour inconditionnel et votre présence précieuse font de notre famille un véritable havre de bonheur.

À une mère incroyable,

*Tu es la source de lumière qui éclaire mon chemin,
Ton amour inconditionnel nous enveloppe chaque jour,*

À mon très cher père,

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

À mes frères et sœurs,

Cette dédicace est une expression sincère de mon amour pour vous, mes frères et sœurs chéris. Je vous aime de tout mon cœur et je suis fier de vous.

À mes chers amis,

Les noms de mes amis qui restent gravés dans mon cœur tout au long de ma vie ont une valeur inestimable, même s'ils ne sont pas expressément évoqués.

Vous êtes les épaules sur lesquelles je peux m'appuyer et les âmes qui comprennent le véritable sens de l'amitié. Votre présence constante, votre soutien inconditionnel et votre sincérité m'ont touché au plus profond de mon cœur.

Souhaib

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي
خَلَقَ الْمَوَدَّةَ بَيْنَ
الَّذِينَ يَرْضَاهُ لِيُخْرِجَهُمْ
مِنَ الظُّلُمَاتِ إِلَى النُّورِ
بِإِذْنِهِ سُبْحَانَ اللَّهِ
عَمَّا يُشْرِكُونَ

سید علی حسینی
۱۴۲۰

وَقُلْ رَبِّيَ رَبُّنِي عِلْمًا

Acinetobacter baumannii عصيات مستديرة سلبية الغرام. غالبًا ما يكون متورطًا في عدوى المستشفيات المكتسبة، خاصة في وحدات العناية المركزة. غالبًا ما يكون علاج هذه العدوى صعبًا، بسبب مقاومتها الطبيعية والمكتسبة للعديد من المضادات الحيوية، فضلاً عن عوامل الضراوة المتعددة.

مكن تحليل العينات من عزل 72 عضية سالبة الغرام (BGN)، بما في ذلك 43 سلالة تنتمي إلى عائلة *Enterobacteriaceae* بنسبة 52.43%، بينما 35.36%، أي 29 سلالة تتوافق مع (BGNnF) (*Pseudomonas aeruginosa* و *Acinetobacter baumannii* 20). تم عزلهم من ثلاثة مستشفيات: المركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان (وحدة العناية المركزة والجراحة)، مستشفى بني صاف (قسم الجراحة والأمراض المعدية والطوارئ والولادة) ومستشفى عين تموشنت (وحدة العناية المركزة)، تم عزل 50% من سلالات *Acinetobacter baumannii* من في وحدة العناية المركزة، ومواقع العزل الرئيسية كانت عينات القسطرة البولية و الجروح وكذلك الأسرة والطاولات وأجهزة التهوية الميكانيكية (AVM).

60% من السلالات مقاومة للجنتاميسين، في سلالات *Acinetobacter baumannii* التي تم اختبارها بواسطة نظام VITEK®2 Compact، تكون نسب المقاومة عالية جدًا لـ Piperacillin / Tazobactam (50%)، Cefotaxime (50%)، Cefotaxime (50%)، Imipenem (50%)، Ciprofloxacin (50%) و Trimethoprim / Sulfamethoxazole بمعدل مقاومة 50% يليه الجنتاميسين (37.5%)، ومع ذلك، يظل Colistin أكثر نشاطًا بمقاومة 12.5% معدل

الكلمات المفتاحية: *Acinetobacter baumannii*، عدوى المستشفيات المكتسبة، مقاومة المضادات الحيوية، تعدد المقاومة.

Résumé

Acinetobacter baumannii, une bactérie ubiquitaire et opportuniste, se présente comme un coccobacille à Gram négatif. Elle est souvent impliquée dans les infections nosocomiales, en particulier dans les unités de soins intensifs. Le traitement de ces infections est souvent difficile, à cause de leur résistance naturelle et acquise aux nombreux antibiotiques, ainsi que de leurs multiples facteurs de virulence.

L'analyse des prélèvements a permis d'isoler 72 bacilles à Gram négatif (BGN) dont 43 souches appartenant à la famille des entérobactéries avec un taux de 52,43%, tandis que 35,36% c'est-à-dire 29 souches correspondent aux non fermentants (BGNnF) (9 *Pseudomonas aeruginosa* et 20 *Acinetobacter baumannii*). Ils ont été isolés à partir de trois hôpitaux : CHU de Tlemcen (service de réanimation et de chirurgie), l'hôpital de Beni Saf (service de chirurgie, d'infectiologie, des urgences et de maternité) et l'hôpital d'Ain Témouchent (service de réanimation), 50% des souches d'*Acinetobacter baumannii* sont isolées à partir du service de réanimation, les principaux sites d'isolement sont les prélèvements des sondes urinaires et des plaies ainsi que les lits, les tables et les appareils de ventilation mécanique (AVM).

60% des souches sont résistantes à la gentamicine. Dans les souches d'*Acinetobacter baumannii* testées par le système VITEK®2 Compact, les pourcentages de résistance sont très élevés pour la Pipéracilline/Tazobactam (50%), Céfotaxime (50%), Ceftazidime (50%), Imipénème (50%), Ciprofloxacine (50%) et pour Triméthoprime/Sulfaméthoxazole avec un taux de résistance de 50% suivi par la gentamicine (37,5%). Cependant, la Colistine reste plus active avec un taux de résistance de 12,5%.

Mots-clés: *Acinetobacter baumannii*, Infections nosocomiales, résistance aux antibiotiques, multirésistance.

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is a Gram-negative coccobacillus that is both ubiquitous and opportunistic. It is known to be involved in nosocomial infections, with a particular prevalence in intensive care units. The treatment of these infections is often difficult, due to their natural and acquired resistance to many antibiotics, and their multiple virulence factors.

The analysis of the samples made it possible to isolate 72 Gram-negative bacilli (BGN) including 43 strains belonging to the *Enterobacteriaceae* family with a rate of 52.43%, while 35.36% that is to say ie 29 strains correspond to non-fermenting (BGNnF) (9 *Pseudomonas aeruginosa* and 20 *Acinetobacter baumannii*). They were isolated from three hospitals: UHC (university hospital center) of Tlemcen (intensive care and surgery unit), Beni Saf hospital (surgery, infectiology, emergency and maternity unit) and Ain Témouchent hospital (intensive care unit). 50% of *Acinetobacter baumannii* strains are isolated from the intensive care unit, the main sites of isolation being urinary catheter and wound swabs, as well as beds, tables and mechanical ventilation devices (MVA).

60% of strains are resistant to gentamycin. In *Acinetobacter baumannii* strains tested by the VITEK®2 Compact system, the percentages of resistance are very high for Piperacillin/Tazobactam (50%), Cefotaxime (50%), Ceftazidime (50%), Imipenem (50%), Ciprofloxacin (50%) and for Trimethoprim/Sulfamethoxazole with a resistance rate of 50% followed by Gentamycin (37.5%). However, Colistin remains more active with a resistance rate of 12.5%.

Keywords : *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, antibiotics resistance, multiresistance.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	I
Liste des figures.....	V
Liste des tableaux... ..	VII
Liste des annexes	VIII
INTRODUCTION	1

PREMIERE PARTIE:SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Chapitre 01: <i>Acinetobacter baumannii</i>.....	3
1.1 Historique et position taxonomique.....	3
1.2 Habitat.....	4
1.3 Caractères bactériologiques	6
1.3.1 Caractères morphologiques	6
1.3.2 Caractères cultureux.....	7
1.4 Caractères biochimiques	8
1.5 Les facteurs de virulence.....	8
1.5.1 Les protéines de la membrane externe.....	8
1.5.2 Les exopolysaccharides capsulaires et les LPS.....	9
1.5.3 Les vésicules de membrane externe (OMVs)	10
1.5.4 Formation de biofilm	11
1.5.5 Systèmes de sécrétion de protéines.....	12
1.5.6 Les systèmes de capture de fer et le quorum sensing.....	12
1.6 Les infections à <i>Acinetobacter baumannii</i>.....	13
1.6.1 Les infections nosocomiales	13
1.6.2 Les infections communautaires.....	13
1.7 Épidémiologie d'<i>A. Baumannii</i>.....	14

2. Chapitre 02: Les antibiotiques.....	15
2.1 Définition de l'antibiotique	15
2.2 Les β-lactamines.....	15
2.2.1 Classification des β -lactamines	15
2.2.1.1 <i>Les pénicillines</i>	<i>16</i>
2.2.1.2 <i>Les céphalosporines.....</i>	<i>17</i>
2.2.1.3 <i>Les carbapénèmes.....</i>	<i>18</i>
2.2.1.4 <i>Les monobactames.....</i>	<i>19</i>
2.2.1.5 <i>Les inhibiteurs de β-lactamases</i>	<i>19</i>
2.2.2 Le mode d'action des β -lactamines sur la paroi bactérienne	20
2.3 Les aminosides	20
2.3.1 Classification des aminosides	21
2.3.2 Mode d'action des aminosides.....	21
2.4 Les fluoroquinolones.....	22
2.4.1 Classification des fluoroquinolones	22
2.4.2 Mode d'action des fluoroquinolones	23
2.5 La colistine	23
2.5.1 Mode d'action de la colistine	24
3. Chapitre 03: Les mécanismes de résistance chez <i>Acinetobacter baumannii</i>...25	
3.1 Résistance naturelle	25
3.2 Résistance acquise aux β-lactamines :	26
3.2.1 Mécanismes enzymatiques.....	26
3.2.1.1 <i>Classification d'Ambler.....</i>	<i>26</i>
3.2.1.2 <i>Mode d'action des β-lactamases</i>	<i>28</i>
3.2.1.3 <i>β-lactamases de classe A et β-lactamases à spectre étendu (BLSE).....</i>	<i>29</i>
3.2.1.4 <i>β-lactamases de classe B.....</i>	<i>30</i>
3.2.1.5 <i>β-lactamases de classe C.....</i>	<i>30</i>

3.2.1.6 <i>β</i> -lactamases de classe D.....	30
3.2.2 Mécanismes non enzymatiques.....	31
3.2.2.1 Diminution de la perméabilité membranaire	31
3.2.2.2 Les pompes d'efflux :.....	32
3.2.2.3 Modification des protéines liant des pénicillines (PLPs).....	34
3.3 Résistance acquise aux aminosides	35
3.4 Résistance acquise aux fluoroquinolones	35
3.5 Résistance acquise aux polymyxines :	36
3.6 Résistance aux antiseptiques et aux désinfectants.....	36

DEUXIEME PARTIE: MATERIEL ET METHODES.....37

1. Période et Lieu de l'étude	37
2. Milieux de culture	37
2.1. Milieux de culture liquides.....	37
2.2. Milieux de culture solides.....	37
4. Isolement et identification.....	40
4.1. Mise en culture des prélèvements	40
4.2. Isolement et purification	40
4.3. Identification	41
4.3.1. L'identification par le système VITEK® 2 Compact	41
4.3.1.1. Préparation de l'inoculum	42
4.3.1.2. Préparation de la cassette.....	42
4.3.1.3. Manipulation sur l'instrument VITEK®2 Compact.....	44
5. Conservation	45
6. Antibiogramme	46
6.1. L'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose	

Mueller- Hinton.....	46
<i>6.1.1.Préparation de l'inoculum</i>	<i>46</i>
<i>6.1.2. Ensemencement</i>	<i>46</i>
<i>6.1.3. Application des disques d'antibiotiques</i>	<i>47</i>
<i>6.1.4. Lecture.....</i>	<i>47</i>
6.2. Réalisation de l'antibiogramme par le système VITEK® 2 Compact.....	47
 TROISIEME PARTIE:RESULTATSETDISCUSSION	
1.Répartition de prélèvements.....	49
2. Isolement et identification.....	50
2.1. Mise en culture des prélèvements	50
2.2. Les résultats d'identification	51
2.3. Répartition des souches identifiées	51
2.4. La répartition des isolats d'<i>A.baumannii</i> selon les services d'hospitalisation ..	52
2.5.La répartition des isolats d'<i>A.baumannii</i> selon la nature des prélèvements	53
3.Profil de résistance d'<i>Acinetobacterbaumanni</i> aux antibiotiques	55
Discussion :.....	60
Conclusion et perspectives	64
Références bibliographiques.....	66
Annexes.....	80

Liste des abréviations

Liste des abréviations

AAC	Aminosides acétyltransférases.
ABC	ATP binding cassette.
AB OmpA	<i>Acinetobacter baumannii</i> Outer membrane protein A.
ADC	Acinetobacter-derived cephalosporinases.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
AHL	Acyl-homosérine-lactone
AIM	Australian imipenemase.
AMC	Amoxicilline + acide clavulanique.
AME	Enzymes modifiant les aminoglycosides.
AML	Amoxicilline.
AMP	Ampicilline.
AmpC	Gène de céphalosporinase.
ANT	Aminosides nucléotidyltransférase.
APH	Aminosides phosphotransférases.
ARN	Acide ribonucléique.
ARNr	Acide ribonucléique ribosomique.
ATP	Adénosine triphosphate.
AVM	Appareil de ventilation mécanique.
B	Bloc opératoire de Béni Saf.
BGN	Bacille à Gram négatif.
BGNnF	Bacille à Gram négatif non Fermentants.
BHIB	Boillon cœur cerveau.
BJ	Bouvet et Jeanjean.
BLSE	β -lactamases à spectre étendu.
BMR	Bactérie multi-résistance.
BN	Bouillon nutritif.
C	Service de chirurgie Béni Saf.
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie.

Liste des abréviations

CAZ	Céftazidime.
CDC	Centers for disease control and prevention.
CEZ	Céfazoline.
CH	Service de chirurgie Tlemcen.
CHDL	Carbapenem-hydrolysing classe D β -lactamases.
CHU	Centre Hospitalier Universitaire.
CIP	Ciprofloxacine.
CLSI	Clinical and laboratory standard institute.
CMI	Concentrations minimales inhibitrice.
CoA	Coenzyme A.
CRAB	Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i> .
CS	Colistine.
CTX	Céfotaxime.
CTX-M	Céfotaxime-mucnich.
CX	Céfoxitine.
DAB	Acide 2,4-diaminobutyrique.
DHBA	Acide 2, 3-dihydroxybenzoïque.
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique.
EpsA	Putative polysaccharide export outer membrane protein
ESAC	Extended-spectrumAmpC.
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Enterbacter spp.</i>
GDP	Guanosinediphosphate.
GEN	Gentamycine.
GIM	Germanimipenemase.
GN	Gélose nutritif.
gyrA	Gene encoding the enzyme; DNA gyrase.
I	Intermédiaire.
I + numéro	Service d'infectiologie Béni Saf.
IMI	Imipénème.
IMP	Imipénèmase.
IS	Séquence d'insertion.

Liste des abréviations

ISA	Infections associées aux soins.
<i>ISab1</i>	Séquence d'insertion acide abscissic.
KF	Céphalotine.
KHM	KyorinUniversityHospitalimipenemase.
LAMAABE	Laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire au biomédical et à l'environnement.
LDC	Lysine décarboxylase.
Lip	Lipase.
LPS	Lipopolysaccharide.
M	Service de maternité Béni Saf.
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion.
MBL	Metallo- β -lactamase.
MC	Mac Conkey.
MDR	Multidrug-resistant.
MdrAb	Multi-drugResistant <i>Acinetobacter baumannii</i> .
MEM	Méropénème.
MF	Mac Farland
MFS	Major facilitatorsuperfamily.
MH	Muller Hinton.
NAG	N-acétylglucosamine.
NAM	N-acétylmuramique.
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase.
ODC	Ornithine décarboxylase.
Omp	Outer membrane proteins.
OmpA	Outer membrane protein A.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
OMVs	Vésicules membranaires externes.
OXA	Oxacillinases.
PAMPs	Pathogen-associatedmolecular patterns.
PAV	Pneumopathies acquises sous ventilation assistée.
PDR	Pandrug-resistant.
PER-1	<i>Pseudomonas</i> extended resistant.

Liste des abréviations

pH	Potentiel hydrogène.
PLP	Protéine liant les pénicillines.
PMQR	Plasmid-mediated quinolone resistance.
PTK	Protéine tyrosine kinase
QS	Quorum sensing.
R	Résistante.
R+ numéro	Service de réanimation Tlemcen.
R6	Radical 6.
RA	Rifampine.
Ré	Service de réanimation Ain Témouchent.
RND	Résistance-Nodulation-Division.
S	Sensible.
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SHV	Sulphydryl variable.
SIM	Seoul imipenemase.
<i>spp.</i>	espèce.
T2SS	Système de sécrétion de type 2.
T4SS	Système de sécrétion de type 4.
T6SS	Système de sécrétion de type 6.
TMP/SMX	Triméthoprim/sulfaméthoxazole.
TOB	Tobramycine.
TU	Tjernberg et Ursing.
TZP	Pipéracilline/tazobactam.
USI	Unités de soins intensifs.
VEB	Vietnam extended-spectrum β - lactamase.
VIM	Veronaintregon-encoded metallo- β - lactamase.
XDR	Extensively drug-resistant.

Liste des figures

Figure 1. Micrographies électroniques à balayage de la souche <i>A. baumannii</i>	7
Figure 2. Culture d'une souche d' <i>Acinetobacterbaumannii</i> sur gélose Trypticase soja : colonies « smooths » ou muqueuses.....	8
Figure 3. Micrographies électroniques montrant l'internalisation d' <i>A.baumannii</i> dans les cellules épithéliales	9
Figure 4. Schéma du LPS provenant de la souche 19606 d' <i>A.baumannii</i>	10
Figure 5. Micrographies électroniques à transmission de l'OMV dérivée d' <i>A.baumannii</i>	11
Figure 6. Composants de surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez <i>Acinetobacterspp.</i>	12
Figure 7. Classification des bêtalactamines.....	15
Figure 8. Le noyau β -lactame	16
Figure 9. Structure de base d'une pénicilline.....	16
Figure 10. Structure générale d'une céphalosporine.....	18
Figure 11. Structure générale de différentes carbapénèmes.....	18
Figure 12. Structure chimique de l'aztréonam	19
Figure 13. Structure des inhibiteurs de β -lactamases	20
Figure 14. Structure générale d'un aminoside.....	21
Figure 15. Structure générale d'un fluoroquinolone.....	22
Figure 16. Structure principale de la colistine.....	23
Figure 17. Mécanisme d'action des β -lactamases à sérine active	28
Figure 18. Structure globale des β -lactamases représentatives de chaque classe, A, B, C et D	29
Figure 19. Schéma des mécanismes de résistance aux antibiotiques grâce aux porines	32
Figure 20. Les pompes d'efflux chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	33
Figure 21. Organisation schématique du groupe de gènes <i>ade</i>	33
Figure 22. Différents prélèvements avant incubation.....	39
Figure 23. Les résultats d'incubation des prélèvements.....	40
Figure 24. Colonies d' <i>A.baumannii</i> sur milieu Mac Conkey	40
Figure 25. Le système VITEK®2 Compact.....	41
Figure 26. Quelques accessoires de VITEK®2.....	42
Figure 27. Les cartes de VITEK®2 Compact sur emballage	43



Liste des figures

Figure 28. Cassette pour l'instrument VITEK®2 Compact	43
Figure 29. L'instrument VITEK®2 Compact.....	45
Figure 30. La conservation des souches collectées dans des tubes de gélose nutritive inclinés ..	45
Figure 31. Répartition des prélèvements selon les services de CHU de Tlemcen.....	49
Figure 32. Répartition des prélèvements selon les services de l'hôpital de Beni Saf	49
Figure 33. Répartition des prélèvements selon les services de l'hôpital d'Ain Témouchent	50
Figure 34. Le taux de cultures positives et cultures négatives.....	50
Figure 35. Répartition des BGN à partir des prélèvements	51
Figure 36. Répartition des BGNnF	52
Figure 37. Le nombre d'isolats d' <i>A.baumannii</i> selon les services d'hospitalisation des trois hôpitaux.....	53
Figure 38. La Répartition des souches d' <i>A.baumannii</i> selon les prélèvements des patients dans les trois hôpitaux.....	54
Figure 39. La Répartition des souches d' <i>A.baumannii</i> selon les prélèvements environnementaux dans les trois hôpitaux.....	54
Figure 40. Antibiogramme d'une souche d' <i>A.baumannii</i>	55
Figure 41. La Résistance des souches d' <i>A.baumannii</i> contre l'antibiotique gentamycine.....	58
Figure 42. Profil de résistance des isolats d' <i>Acinetobacter baumannii</i> testées par le système VITEK®2 Compact.....	59

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification du genre <i>Acinetobacter</i>	5
Tableau 2. Classification des β -lactamases	27
Tableau 3. Pompes d'efflux chez <i>A. baumannii</i>	34
Tableau 4. Interprétation des résultats de Chromagar.....	37
Tableau 5. Les types de prélèvements	38
Tableau 6. Répartition des prélèvements selon les services.....	38
Tableau 7. Profil de résistance des souches d' <i>A. baumannii</i> aux antibiotiques testés par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose MH	56
Tableau 8. Profil de résistance des souches d' <i>A. baumannii</i> aux antibiotiques testés par le système VITEK®2 Compact.....	57

Liste des annexes

Annexe 1. Les données cliniques recueillies comprenaient : le sexe et l'âge du patient, la durée d'hospitalisation et l'antibiothérapie reçu	80
Annexe 2. Les données cliniques recueillies comprenaient : les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements	83
Annexe 3. Les résultats d'identification des souches étudiées	89
Annexe 4. Les caractères biochimiques d' <i>Acinetobacter baumannii</i> selon le système VITEK®2 Compact.....	93
Annexe 5. Concentration, diamètres critiques et règles de lecture interprétative pour <i>Acinetobacter spp.</i> (CASFM, 2023).....	94

Introduction

Introduction

Introduction

Les hôpitaux du monde entier ont été confrontés à une augmentation de l'incidence des infections causées par diverses bactéries fortement résistantes aux antimicrobiens au cours de la première décennie du 21^{ème} siècle. *Acinetobacter baumannii* est un de ces organismes (**Gordon et Wareham, 2010**). En effet, en seulement 40 ans, cette espèce est passée d'une "bactérie insignifiante" peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques disponibles à l'époque, à une bactérie pathogène capable d'acquérir facilement une multi-résistance aux antibiotiques (**Decré, 2012**).

Ce pathogène opportuniste est responsable d'infections qui se produisent principalement dans les établissements de santé. En raison de sa résistance aux antibiotiques de dernier recours tels que la colistine, la tigécycline et les carbapénèmes, elle est classée parmi les pathogènes nosocomiaux ESKAPE les plus préoccupants. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'il est absolument nécessaire de mener des recherches et de développer de nouveaux antibiotiques pour lutter contre *Acinetobacter baumannii*, tandis que les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) la considèrent comme une menace urgente pour la santé publique. Sa capacité à former des biofilms et à résister à la déshydratation et aux agents désinfectants est particulièrement alarmante, car ces caractéristiques lui permettent de se propager facilement en milieu hospitalier (**Whiteway et al., 2022**).

Au cours des années 1970, les isolats cliniques d'*A. baumannii* étaient sensibles aux antibiotiques couramment utilisés, tels que l'ampicilline, la gentamicine, le chloramphénicol et l'acide nalidixique. Cependant, à la fin des années 1970, il est apparu comme un pathogène nosocomial important, principalement associé à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre dans les hôpitaux. Aujourd'hui, il présente une résistance à la plupart des antibiotiques de première intention. La colistine et la tigécycline restent les seuls antibiotiques actifs contre lui et sont devenus le traitement de dernier recours pour les infections multirésistantes (MDR). Toutefois, des souches résistantes à la colistine ont été signalées dans différentes régions du monde (**Vázquez-López et al., 2020**).

La capacité d'acquisition de la résistance bactérienne d'*Acinetobacter baumannii* est extrêmement importante et la multirésistance des souches isolées aujourd'hui aux hôpitaux est fréquente.

Introduction

L'objectif de cette étude consiste à évaluer la fréquence d'isolement et à décrire le profil de résistance d'*Acinetobacter baumannii* vis-à-vis des divers antibiotiques, isolés à partir de trois hôpitaux : CHU de Tlemcen (service de réanimation et de chirurgie), l'hôpital de Beni Saf (service de chirurgie, d'infectiologie, des urgences et de maternité) et l'hôpital d'Ain Témouchent (service de réanimation).

**PREMIERE PARTIE: SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1 Chapitre 01: *Acinetobacter baumannii*

1.1 Historique et position taxonomique

L'apparition historique du genre *Acinetobacter* commence au début du 20^{ème} siècle, en 1911, quand Beijerinck, un microbiologiste allemand, a décrit un organisme appelé *Micrococcus calcoaceticus* qui était isolé à partir de prélèvement de sol (**Baranzelli et al., 2013**). En 1954 que Brisou et Prévost proposent la désignation actuelle du genre *Acinetobacter* (du grec *akinetos* « Incapable de bouger ») pour séparer les microorganismes immobiles des microorganismes mobiles du genre *Achromobacter* (**Peleg et al., 2008**).

En 1968, Baumann et ses collaborateurs ont mené une étude taxonomique numérique qui a caractérisé les propriétés nutritionnelles et biochimiques de plus de 100 souches oxydase négatives de *Moraxella*. Cette analyse a conduit les auteurs à regrouper toutes les souches *Moraxella* oxydase négatives sous le nom commun *Acinetobacter* (**Baumann et al., 1968; Peleg et al., 2008; Howard et al., 2012**). Ce n'est qu'en 1986 et grâce aux techniques d'hybridation ADN/ADN, que Bouvet et Grimont sont parvenus à distinguer 12 espèces génomiques, dont sept ont reçu des noms d'espèces comme *A.baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii* et *A. lwoffii*, tandis que, les autres ont été provisoirement numérotés (**Bouvet et Grimont, 1987**).

Le genre *Acinetobacter* est actuellement défini comme appartenant à la famille des *Moraxellaceae* au sein de l'ordre *Gammaproteobacteria* et qui rassemble les genres *Moraxella*, *Acinetobacter* et *Psychrobacter* (**Rossau et al., 1991; Peleg et al., 2008**). Ce n'est qu'en (1984) que le genre *Acinetobacter* a été officiellement entré dans la taxonomie mondiale par apparition sur la liste approuvée des espèces bactériennes (Approved Lists of Bacterial Names) et dans le manuel Bergey's de Bactériologie systématique (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology) (**Jung et Park, 2015**).

La taxonomie des *Acinetobacter* a été ambiguë en raison d'une absence de marqueurs biochimiques prouvés pour distinguer les souches bactériennes, et ils sont restés sur les espèces génomiques. Le nom d'une espèce génomique dérive du nom de l'auteur (par exemple, *Acinetobacter* espèces génomiques 13TU proposées par T-Jernberg et U rsing) (**Nemec et al., 2011; Jung et Park, 2015**).

A. baumannii est l'espèce la plus commune et celle qui est le plus souvent associée à la pathologie. Elle représente plus de 90 % des isolats cliniques et possède des caractéristiques

qui la distinguent des autres espèces, notamment en termes de pathogénicité, d'épidémiologie et de résistance aux antibiotiques. Certaines espèces sont génétiquement proches et difficiles à distinguer et phénotypiquement très proches, en particulier *A. Calcoaccius*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* et *A. dijkshoorniae* appartenant au terme complexe *A.calcoaceticuse-A.baumannii* (ACB) (Cosgaya *et al.*, 2016; Marí-Almirall *et al.*, 2017). La fameuse bactérie *A. baumannii* a été appelée "Iraqibacter" depuis son apparition dans les installations de traitement de l'armée américaine en Irak et en Afghanistan (Eze *et al.*, 2018).

De nos jours, le genre *Acinetobacter* comprend plus de 50 espèces validement nommées. Il convient de noter que beaucoup d'entre elles ne comprennent qu'une seule souche et que leur écologie n'est pas bien connue (van der Kolk *et al.*, 2019).

1.2 Habitat

Les bactéries appartenant au genre *Acinetobacter* sont considérées comme des microorganismes ubiquitaires et peuvent être isolées à partir d'échantillons humains, animaux et environnementaux (Pailhoriès *et al.*, 2015).

Les espèces d'*Acinetobacter* font partie de la flore cutanée humaine normale. Certaines études ont indiqué que le taux de colonisation cutanée par les souches d'*Acinetobacter spp.* chez les sujets qui ne sont pas hospitalisés est de 43%, alors qu'il est de 75% chez les patients hospitalisés. Les espèces les plus fréquemment isolées sur la peau humaine saine sont: *A. lwoffii*, *A. johnsonii*, *A. guillouiae*, *A. junii*, *A. pittii*, *Genomic sp. 15BJ* et *A. radioresistens*. Une étude néerlandaise publiée en 2005 a rapporté que la prévalence d'*Acinetobacter spp.* dans les échantillons fécaux des individus non hospitalisés était de 24,6%. Paradoxalement, *A. baumannii* l'espèce d'*Acinetobacter* la plus répandue responsable des infections nosocomiales, a été très rarement retrouvée sur la peau et dans les selles humaines (Peleg *et al.*, 2008).

En milieu hospitalier, les lieux d'isolement d'*A.baumannii* sont multiples : d'équipements médicaux, respirateurs, échantillons d'air, lit, matelas, oreillers, draps, chariots de patients et couvertures, pompes à perfusion, eau de robinet, rails de lit, humidificateurs, distributeurs de savon, poignées de porte, téléphones mobiles, moniteurs, uniformes et mains du personnel (Delgado Naranjo *et al.*, 2013).

Dans le genre *Acinetobacter* 33 espèces ont été décrites, dont 22 espèces nommées et 11 actuellement décrites comme espèces génomiques (tableau 1).

Bien que certains rapports indiquent la présence d'isolats occasionnels d'*A. baumannii*

Chapitre 1 : *Acinetobacter baumannii*

provenant de sources non humaines, telles que les animaux, les poux, les légumes, l'aquaculture et les sols , il reste à évaluer si ces isolats, peu fréquents, résultent d'une contamination de l'environnement à partir du réservoir hospitalier primaire ou sont révélateurs d'un autre réservoir naturel de cette espèce (Antunes *et al.*, 2014).

Tableau 1. Classification du genre *Acinetobacter* (Dijkshoorn *et al.*, 2007; Nemeč *et al.*, 2009, 2010, 2011)

Nom de l'espèce	Espèce génomique	Source
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	Environnement et humains
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	Environnement, humains, Viande et légumes
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	4	Humains
<i>Acinetobacter junii</i>	5	Humains
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	7	Humains et animaux
<i>Acinetobacter rlwoffii</i>	8,9	Humains et animaux
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	12	Environnement, humains et Cotton
<i>Acinetobacter ursingii</i>		Humains
<i>Acinetobacter schindleri</i>		Humains
<i>Acinetobacter parvus</i>		Humains et animaux
<i>Acinetobacter baylyi</i>		Environnement et boue
<i>Acinetobacter bouvetii</i>		Boue
<i>Acinetobacter towneri</i>		Boue
<i>Acinetobacter tandoii</i>		Boue
<i>Acinetobacter grimontii</i>		Boue
<i>Acinetobacter tjernbergiae</i>		Boue
<i>Acinetobacter gerneri</i>		Boue

Chapitre 1 : *Acinetobacter baumannii*

<i>Acinetobacter venetianus</i>		Eau de mer
<i>Acinetobacter pittii</i>	3	Humains, environnement
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	13TU	Humains
<i>Acinetobacter bereziniae</i>	10	Humains, environnement et Légumes
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	11	Humain et animaux
	14BJ	Humains
	13 BJ, 14 TU	Humains
	14BJ	Humains
	15BJ	Humains
	16	Humains et légumes
	17	Humains et environnement
	15TU	Humain et animaux
	Entre 1 et 3	Humains
	Proche de 13TU	Humains

1.3 Caractères bactériologiques

1.3.1 Caractères morphologiques

Les souches d'*Acinetobacter* sont des organismes coccobacillaires à Gram négatif que l'on trouve généralement en formation diploïde, mais aussi en chaînes de longueur variable. Ils ne sont pas mobiles mais ils présentent une mobilité de type « mouvement par tremblement » ou « twitching motility » probablement due à la présence de fimbriae polaires (**Bergogne-Bérézin et al., 1987**). *A. baumannii* possède un appendice de type IV qui s'étend et se rétracte, ce qui lui permet de se déplacer par contraction sur des surfaces semi-solides et abiotiques. En outre, *A. baumannii* présente une mobilité de surface indépendante des pili de type IV grâce à la synthèse du 1,3-diaminopropane (**Boone et al., 2021**).

Leur diamètre varie de 0,9 à 1,6µm sur 1,5 à 2,5µm de longueur, non sporulée, devenant sphériques dans la phase stationnaire de croissance. Les colonies sont généralement non

pigmentées et sont mucoïdes lorsque les cellules sont encapsulées (Álvarez-Pérez *et al.*, 2013; Juni, 2015).

Quelquefois de décoloration difficile, ils sont considérés à Gram variable : en effet, ces bactéries peuvent apparaître à Gram positif et être confondues avec des *staphylocoques* (Hidri, 2012).

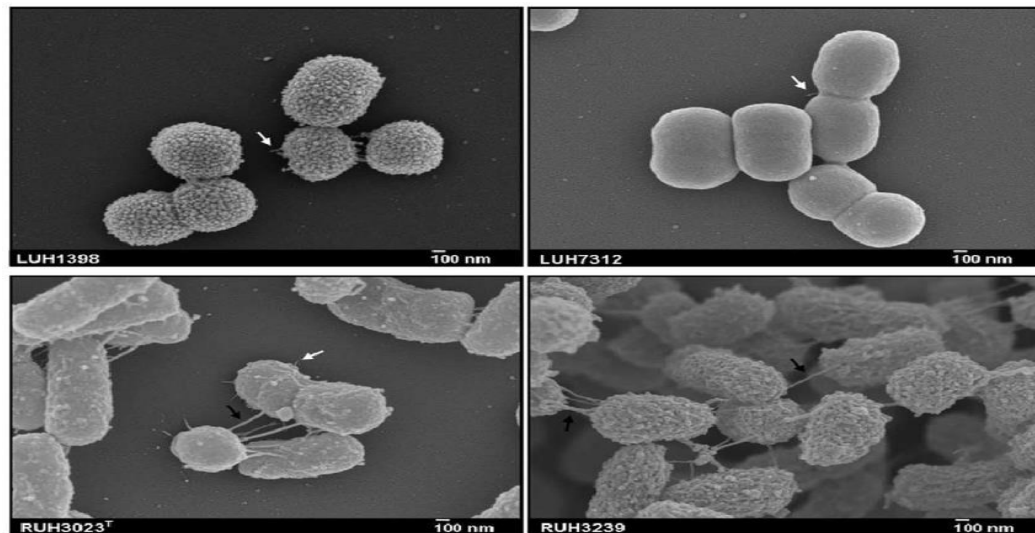


Figure 1: Micrographies électroniques à balayage de la souche *A. baumannii*
Grossissement : 30,0006. Barres : 100 nm (de Breij *et al.*, 2010)

1.3.2 Caractères cultureux

Les *Acinetobacter spp.* forment normalement des colonies lisses, parfois mucoïdes, de couleur jaune pâle à blanc grisâtre sur des milieux solides, bien que certaines souches environnementales qui produisent un pigment brun diffusible aient été décrites. Les colonies sont de taille comparable à celles des *entérobactéries* avec un diamètre de 1-2 mm après 18-24h d'incubation à 37°C (Bergogne-Bérézin et Towner, 1996; Peleg *et al.*, 2008). Ils sont strictement aérobies et se développent bien sur la plupart des milieux ordinaires, à des températures comprises entre 20 et 30°C, mais pour la plupart des souches, l'optimum est de 33-35°C (Bergogne-Bérézin *et al.*, 1987). Seules les espèces *A. baumannii* et certaines souches du groupe génomique 13 T&U (*A. nosocomialis sp. nov*) sont capables de croître à 44 °C, caractère particulièrement utile pour leur identification (Hidri, 2012).



Figure 2: Culture d'une souche d'*Acinetobacter baumannii* sur gélose Trypticase soja:colonies « smooths » ou muqueuses (Hidri, 2012)

1.4 Caractères biochimiques

Tous les membres de ce genre fermentent pas le glucose et sont strictement aérobies, oxydase négative, catalase positive (Van Looveren et Goossens, 2004). En galerie Api 20E : peu de caractères sont positifs. Les résultats évocateurs d'*Acinetobacter spp.* sont la positivité du glucose, du melibiose et de l'arabinose. Les tests biochimiques habituels pour le genre *Acinetobacter spp.* sont en majorité négatifs : nitrate réductase, La lysine décarboxylase (LDC) et L'ornithine décarboxylase (ODC), Production d'hydrogène sulfuré (H₂S) et l'indole. Il est néanmoins préférable d'ensemencer une galerie Api 20NE ou d'utiliser les automates type Vitek 2 (bioMérieux), pour une identification facile de toutes les souches d'*Acinetobacter* (Hidri, 2012).

1.5 Les facteurs de virulence

Par rapport à d'autres agents pathogènes à Gram négatif, relativement peu de facteurs de virulence ont été identifiés pour *A. baumannii* selon les analyses génomiques et phénotypiques récentes (McConnell *et al.*, 2013).

1.5.1 Les protéines de la membrane externe

Les porines sont des protéines de la membrane externe associées à la modulation de la perméabilité cellulaire. OmpA est l'une des porines les plus abondantes de la membrane externe. Chez *A. baumannii*, OmpA est un facteur de virulence très bien caractérisé, avec une variété de

propriétés biologiques intéressantes identifiées dans des systèmes modèles *in vitro*. L'OmpA purifié se lie aux cellules épithéliales hôtes, cible les mitochondries et induit l'apoptose en libérant des molécules proapoptotiques, notamment le cytochrome c et le facteur induisant l'apoptose. Une autre étude a montré que l'OmpA se transloque dans le noyau et provoque la mort. OmpA joue en outre un rôle majeur dans l'adhésion et l'invasion des cellules épithéliales en interagissant avec la fibronectine, et se lie au facteur H dans le sérum humain, ce qui peut permettre à *A. baumannii* d'éviter la destruction médiée par le complément (C.-R. Lee *et al.*, 2017).

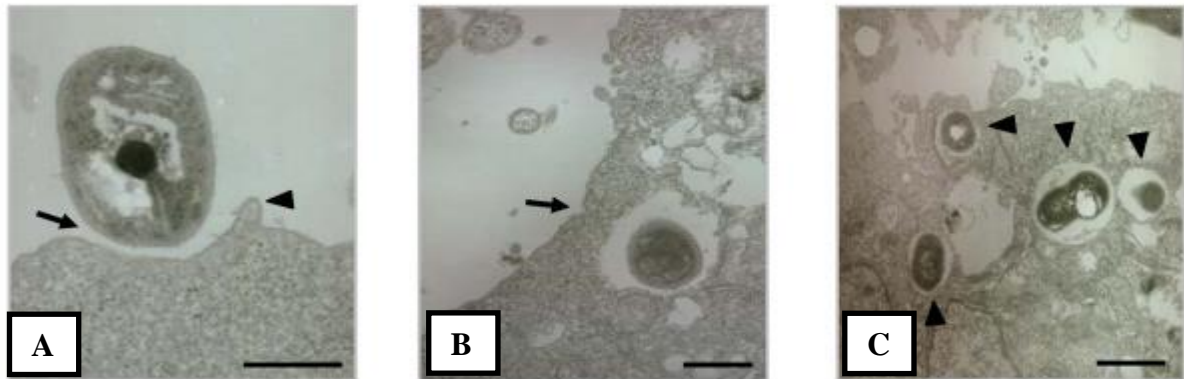


Figure 3: Micrographies électroniques montrant l'internalisation d'*A.baumannii* dans les cellules épithéliales (de A à C)(Choi *et al.*, 2008)

1.5.2 Les exopolysaccharides capsulaires et les LPS

Deux gènes ont été prédits comme étant nécessaires à la polymérisation et à l'assemblage de la capsule. Le premier, *ptk*, code une protéine tyrosine kinase putative (PTK), et le second, *epsA*, code une protéine de membrane externe d'exportation de polysaccharide putative (EpsA). Ces gènes sont nécessaires pour un phénotype positif de la capsule. Par conséquent, *A.baumannii* acquiert une résistance accrue au sérum humain et au liquide d'ascite humaine (Russo *et al.*, 2010). Les polysaccharides de la capsule sont des barrières physiques efficaces qui protègent les bactéries de la destruction par le système du complément et contre les cellules phagocytaires (Cress *et al.*, 2014).

Le LPS est un schéma moléculaire important associé aux bacilles à Gram négatif (BGN), il est composé de lipide A (endotoxine), d'oligosaccharides de noyau interne et externe et de polysaccharides liés à l'antigène O (Figure 4) (Luke *et al.*, 2010). En plus il joue un rôle majeur dans la virulence et la survie d'*A. baumannii*. Le blocage de la synthèse des LPS est une stratégie puissante pour découvrir de nouveaux antibiotiques. De nombreuses études ont montré que les modifications du LPS diminuent la sensibilité d'*A. baumannii* à de nombreux antibiotiques

importants sur le plan clinique, comme la colistine (C.-R. Lee *et al.*, 2017).

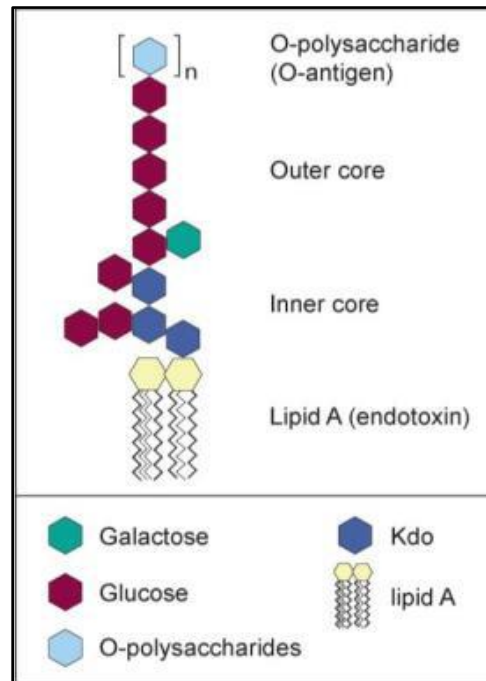


Figure 4: Schéma du LPS provenant de la souche 19606 d'*A.baumannii* (Hood, 2012)

1.5.3 Les vésicules de membrane externe (OMVs)

Les OMVs sont les vésicules sphériques, ayant un diamètre 20-200 nm, sécrétées par les membranes externes de diverses bactéries à Gram négatif. Elles sont composées de LPS, membrane externe, protéines périplasmiques, phospholipides et ADN ou ARN, et sont reconnues comme des vecteurs des effecteurs bactériens aux cellules hôtes (C.-R. Lee *et al.*, 2017).

Parmi les protéines associées aux OMV dérivées d'*A. baumannii*, plusieurs protéines associées à la virulence ont été identifiées: AbOmpA, sérine protéase putative, protéase Zn-dépendante putative, protéase putative, précurseur de phospholipase A1 putative, bactérioferritine, superoxyde dismutase Cu/Zn, catalase, récepteur ferrichrome-fer, les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs), tels que le lipopolysaccharide, les protéines de la membrane externe et les lipoprotéines, sont connus pour moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives via leur interaction avec les récepteurs de reconnaissance des motifs dans les cellules hôtes (S.-O. Kwon *et al.*, 2009).

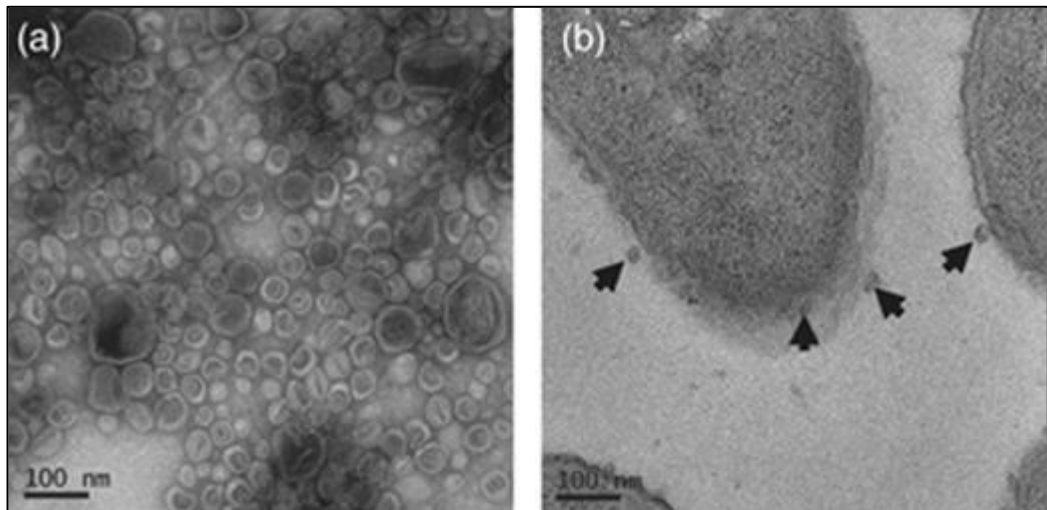


Figure 5: Micrographies électroniques à transmission de l'OMV dérivée d'*A.baumannii*
(a) des OMV préparées à partir du surnageant acellulaire de l'*A.baumannii* DU202
(b) Sections d'*A.baumannii* DU202. Les flèches indiquent le bourgeonnement des OMV
des bactéries

(S.-O. Kwon *et al.*, 2009)

1.5.4 Formation de biofilm

Les biofilms sont des agrégats de cellules microbiennes qui sont entourées de matrices exopolysaccharidiques autoproduites sur des surfaces biotiques ou abiotiques. Les biofilms offrent une protection contre les antibiotiques, la défense immunitaire de l'hôte et les conditions environnementales défavorables par rapport aux cellules libres (Eze *et al.*, 2018).

Les isolats cliniques d'*A. baumannii* résistent pendant de longues périodes dans des conditions hautement desséchées sur des surfaces abiotiques des milieux hospitaliers, ainsi que les surfaces biotiques comme celles des cellules épithéliales humaines, les filaments de *Candida albicans*, ou avec *Helicobacter pylori*. Chez les populations d'*A. baumannii*, il a été proposé qu'un stress environnemental (tel que la dessiccation) entraîne la mort de la principale population stressée au sein du biofilm, où quelques bactéries viables survivantes (cellules persistantes) peuvent reprendre leur croissance et restaurer la population initiale, une fois que les conditions environnementales sont appropriées. Cette stratégie est appelée la stratégie "bust-and-boom" (McConnell *et al.*, 2013; Roy *et al.*, 2022).

1.5.5 Systèmes de sécrétion de protéines

Plusieurs systèmes de sécrétion de protéines ont été identifiés chez *A. baumannii*. Le système de sécrétion d'*A. baumannii* le plus récemment décrit est un système de sécrétion de type II (T2SS), c'est un complexe multi protéique composé de 12 à 15 protéines, assure la translocation des lipases (LipA, LipH et LipAN) et la métallo peptidase CpaA.

A. baumannii possède également un système de sécrétion de type VI (T6SS). De nombreuses bactéries utilisent le T6SS pour injecter des protéines effectrices, offrant ainsi un avantage de colonisation lors de l'infection d'hôtes eucaryotes. Il est utilisé pour introduire les protéines effectrices, tuer les bactéries concurrentes et le transfert horizontal des gènes, qui contribuent à la résistance aux antimicrobiens. Le T4SS a été également caractérisé chez *A. baumannii*. Il s'agit d'une protéine membranaire trimérique qui assure la formation des biofilms, l'adhérence à des composants de la matrice extracellulaire (collagène I, III et IV) (C.-R. Lee *et al.*, 2017).

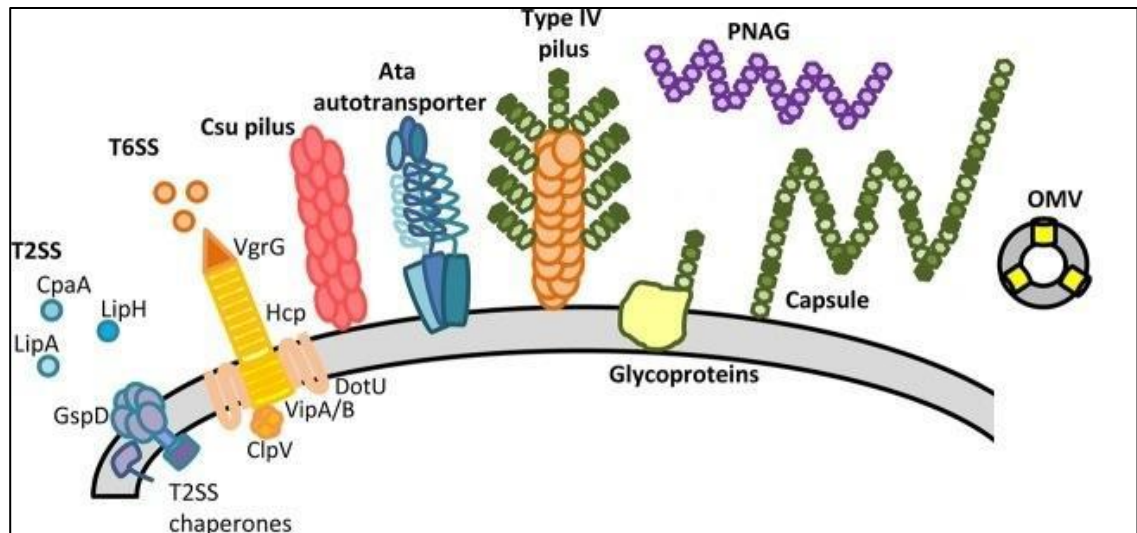


Figure 6: Composants de surface cellulaire et systèmes de sécrétion identifiés chez *Acinetobacter spp.* (Weber *et al.*, 2016)

1.5.6 Les systèmes de capture de fer et le quorum sensing

Le fer est relativement indisponible pour les cellules en raison de sa faible solubilité dans des conditions aérobies et de sa chélation par des composés de faible poids moléculaire comme l'hème et par des protéines de liaison au fer de haute affinité comme la lactoferrine et la transferrine. En réponse à la limitation du fer, la plupart des bactéries aérobies tel que, *A. baumannii* expriment des systèmes d'acquisition du fer à haute affinité qui comprennent principalement la production, l'exportation et l'absorption de chélateurs du Fe³⁺ connus sous le nom de sidérophores (McConnell *et al.*, 2013).

A. baumannii produit une molécule de chélation du fer, connue sous le nom desidérophores ou d'acinetobactines, pour survivre dans l'environnement de l'hôte limité en fer. L'acinetobactine est synthétisée à partir de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque (DHBA) (**Hasan et al., 2015**).

Les bactéries élaborent des signaux chimiques excrétés à partir des cellules pour effectuer la communication intercellulaire et l'adaptation environnementale. Cette capacité des bactéries à surveiller la densité cellulaire avant d'exprimer un phénotype est connue sous le nom de «quorum sensing». Le quorum sensing (QS) est un mécanisme de régulation largement répandu chez les bactéries à Gram négatif et se produit souvent à l'aide de molécules de signal analogues à l'acyl-homosérine-lactone (AHL). Le QS médié par les AHL a été associé à la production de facteurs de virulence, de motilité, de nodulation, de transfert plasmidique, de production d'antibiotiques, de production des émulsions, de bioluminescence et de formation de biofilm (**Roca et al., 2012**).

1.6 Les infections à *Acinetobacter baumannii*

1.6.1 Les infections nosocomiales

Cet agent pathogène opportuniste est à l'origine d'infections communautaires et nosocomiales beaucoup plus, principalement la pneumonie sous ventilation mécanique, infections des voies urinaires, de la peau et des tissus mous, de plaies chirurgicales, des bactériémies, des méningites, les infections des brûlures, d'ostéomyélite et d'endocardite, en particulier dans les unités de soins intensifs lorsque les patients sont immunodéprimés (**Boone et al., 2021; Sarshar et al., 2021; Shamsizadeh et al., 2017**). Les taux de mortalité des infections peuvent s'avérer élevés comme pour les bactériémies qui peuvent varier entre 30 et 52 % (**Ramirez et al., 2020**).

1.6.2 Les infections communautaires

Ils sont souvent des pneumonies communautaires dues à *A. baumannii* dans les régions tropicales d'Australie et d'Asie. La maladie survient le plus souvent pendant la saison des pluies chez des personnes ayant des antécédents d'abus d'alcool et peut parfois nécessiter une admission dans une unité de soins intensifs. La source de l'infection peut être le portage de gorge, qui se produit jusqu'à 10 % des résidents de la communauté ayant une consommation excessive d'alcool (**Peleg et al., 2008**). Elles représentent 0,1 % de l'ensemble des pneumopathies communautaires et les principaux facteurs de risque identifiés dans pratiquement toutes les séries publiées sont le tabagisme, l'alcoolisme, la présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, et le diabète ou d'autres co-morbidités comme la cirrhose hépatique et les pathologies néoplasiques (**Delbos, 2012**).

1.7 Épidémiologie d'*A. Baumannii*

En raison de sa capacité à échapper efficacement aux traitements antibiotiques, *Acinetobacter baumannii* est classé comme agent pathogène multirésistant (MDR) et il est la cause courante d'infections potentiellement mortelles. En 2017, l'OMS classe *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes comme le pathogène critique numéro un dans la liste de 12 agents pathogènes "prioritaires" pour lesquels de nouveaux antibiotiques sont nécessaires en urgence (**Monem et al., 2020**). Il est considéré comme un organisme de faible virulence, sauf lorsqu'il est isolé chez des patients d'unité de soins intensifs ou immunodéprimés. Ces organismes sont le plus souvent associés à des infections nosocomiales plutôt que communautaires. Ainsi, ils persistent dans des conditions environnementales difficiles rendant les infections à *Acinetobacter* très graves

2 Chapitre 02: Les antibiotiques

2.1 Définition de l'antibiotique

L'antibiotique est une substance naturelle (produite par des micro-organismes), semi-synthétique ou synthétique ayant la propriété d'inhiber la multiplication des micro-organismes ou même de les tuer (Abushaheen *et al.*, 2020). Les antibiotiques suivants sont couramment utilisés pour le traitement des infections d'*Acinetobacter baumannii*.

2.2 Les β -lactamines

Les β -lactamines constituent actuellement la classe d'agents antibactériens la plus utilisée pour le traitement des maladies infectieuses. Ils représentent 65 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques injectables (Bush et Bradford, 2016). La famille des β -lactamines comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par la présence d'un cycle β -lactame indispensable à l'activité antibiotique, une faible toxicité, associée à un mode d'action fort complexe sur des protéines de la membrane cytoplasmique, dénommées protéines liant la pénicilline (PLP) ou penicillin binding proteins (Cavallo *et al.*, 2004).

Ces antibiotiques sont classés en 4 grandes catégories, les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames (figure 7) (Amsler et Soria, 2017).

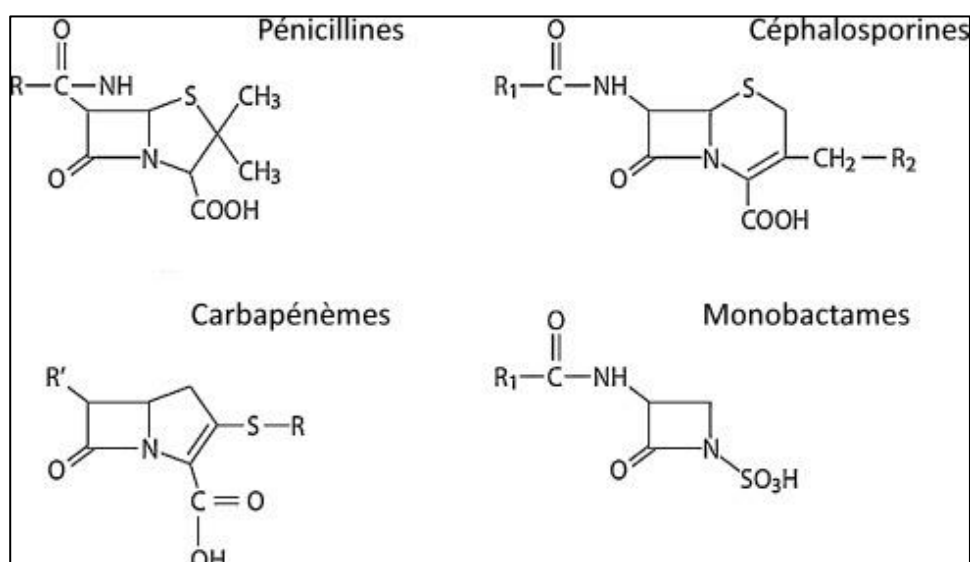


Figure 7 : Classification des bêta-lactamines

2.2.1 Classification des β -lactamines

La majorité des β -lactamines, dont le représentant le plus ancien est la pénicilline G, sont

Chapitre 2 : Les antibiotiques

maintenant obtenues par hémisynthèse. Les β -lactamines, qu'elles soient naturelles ou produites par hémisynthèse, sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base (**Cavallo *et al.*, 2004**). Elles partagent une structure commune qui comprend de façon constante un cycle bêtalactame (figure 8) et pour la plupart d'entre elles, un second cycle. Ainsi, en fonction des cycles et des chaînes latérales associées, on distingue : les pénicillines (les pénames), les céphalosporines (les céphèmes), les carbapénèmes (les pénèmes), les monobactames, les clavames (les inhibiteurs de β -lactamases) (**Chaabane *et al.*, 2009**).

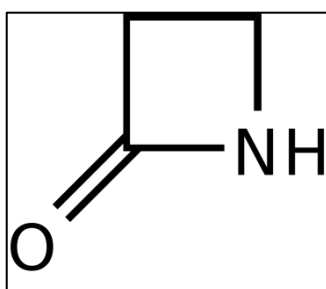


Figure 8 : Le noyau β -lactame

2.2.1.1 Les pénicillines

Il s'agit d'une vaste famille de produits ayant en commun le noyau péname qui est caractérisé par un pentacycle saturé associé au noyau β -lactame. Les produits de ce groupe se distinguent par la nature du radical fixé sur le carbone en position 6 (R6) (**Cavallo *et al.*, 2004**). Les premiers pénames étaient Benzylpénicilline ou pénicilline G (**Wright et Wilkowske, 1983**). Les pénames sont dérivées de l'acide amino-6-pénicillanique. Selon la nature de ses différents substituants, plusieurs sous-classes sont définies, dont les plus utilisées sont les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline) et les amidinopénicillines (pivmecillinam) (**Ruppé, 2010**).

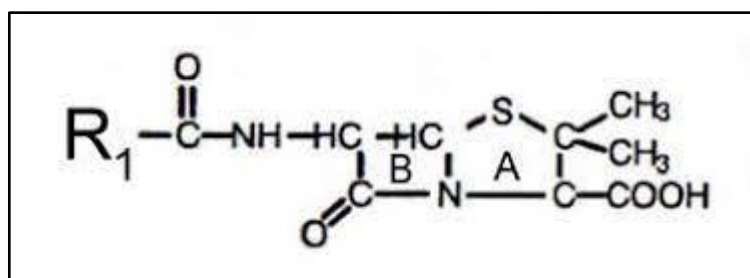


Figure 9 : Structure de base d'une pénicilline (Wright et Wilkowske, 1983)

2.2.1.2 Les céphalosporines

Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-aminocéphalosporanique (noyau céphème), qui distingue les céphalosporines des pénicillines. On retrouve au sein de ce groupe l'ensemble des céphalosporines. La particularité du noyau céphème et les nombreux radicaux de substitution proposés expliquent les propriétés antibactériennes (Cavallo *et al.*, 2004). les céphalosporines ont une activité bactéricide contre une large gamme de cocci gram-positifs et de bacilles gram-négatifs et sont divisées en plusieurs générations en basant sur le spectre d'activité antimicrobienne (Jantusch, 2003) :

- ✚ Céphalosporine de première génération: sont plus efficaces contre les cocci à Gram positif et quelques bacilles à Gram négatif, exemple: Céfaclor, Céfadroxil, Céfalotine, céfazoline.
- ✚ Céphalosporine de deuxième génération: résistent contre les bêta-lactamase, caractérisées par un large spectre d'action et une bonne diffusion tissulaire exemple: Céfoxitine, Céfuroxime.
- ✚ Céphalosporine de troisième génération: sont très utiles contre de grave infection nosocomiales et plus stable contre les enzymes inactivant les bêta-lactamines les principales molécules utilisées: Céfotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Céfixime (Buxeraud et Faure, 2016).
- ✚ Céphalosporine de quatrième génération: ils ont une activité accrue contre les entérobactéries et un spectre d'activité contre les organismes à gram négatif comparable à celui de la céphalosporine de troisième génération exemple: Céfépime, Cefpirome, cefaclidine (Jantusch, 2003).
- ✚ Céphalosporine de cinquième génération: utilisée chez certains patients hospitalisés présentant des pneumonies aiguës communautaires sévères. La ceftaroline a un spectre d'activité contre les SARM, les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la méthicilline. De plus, le spectre du ceftobiprole, étendu à certains pathogènes respiratoires dont *P. aeruginosa*, pourrait être utilisé en première intention en probalistiche chez les patients présentant une pneumopathie associée aux soins (Charles

et al., 2017).

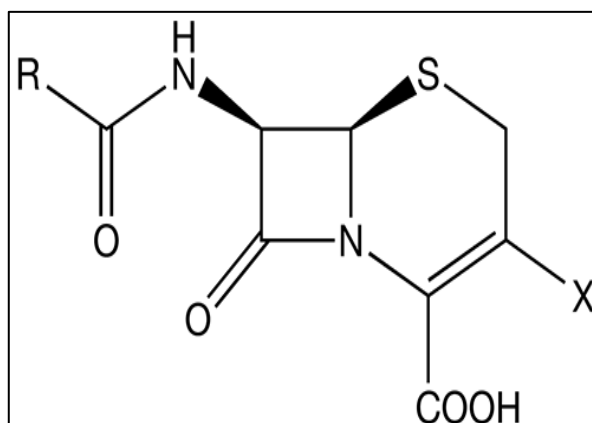


Figure 10 : Structure générale d'une céphalosporine (Yuson *et al.*, 2018)

2.2.1.3 Les carbapénèmes

Les carbapénèmes ont une structure similaire à celle des pénicillines avec une meilleure stabilité contre les enzymes β -lactamases par rapport aux autres β -lactamines. En général, les carbapénèmes ayant une activité antibactérienne différente, tels que l'imipénème, le panipénème et le doripénème, sont efficaces contre les bactéries à Gram positif, tandis que le méropenème, le biapénème, l'ertapénème et le doripénème sont moins efficaces contre les organismes à Gram négatif (El-Gamal *et al.*, 2017).

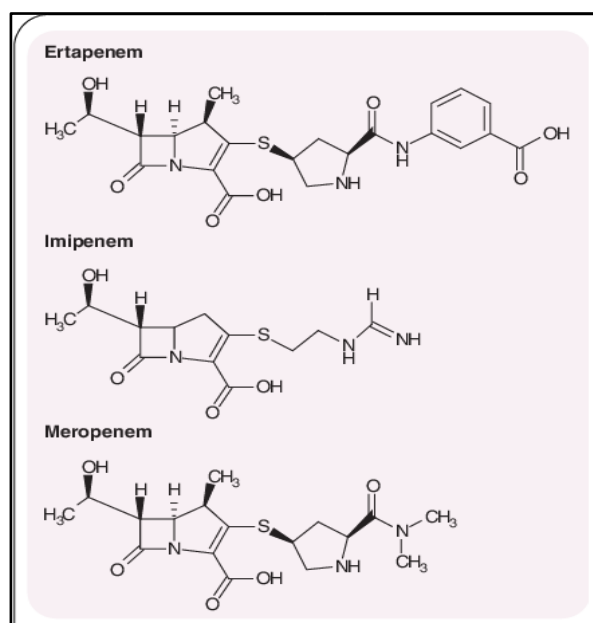


Figure 11 : Structure générale de différentes carbapénèmes (Zhanet *et al.*, 2005)

2.2.1.4 Les monobactames

Les monobactames sont des β -lactamines avec une structure différente par rapport aux autres β -lactamines car ils contiennent un noyau monocyclique. Les monobactames ont été isolés pour la première fois de *Ckromobacteruim violaceum* et modifiés par la suite pour donner le seul antibiotique monobactame actuellement disponible, l'aztréonam (Asbel et Levison, 2000). Ils présentent une très bonne activité contre les bactéries à Gram négatif aérobies et plus particulièrement contre les entérobactéries pour lesquelles il possède une activité comparable à celle des céphalosporines detroisième génération en raison de sa bonne stabilité vis-à-vis des β -lactamases. Son activité s'étend à *P. aeruginosa*. Il n'a en revanche aucune activité sur les bacilles à Gram positif et les anaérobies (Cavallo *et al.*, 2004).

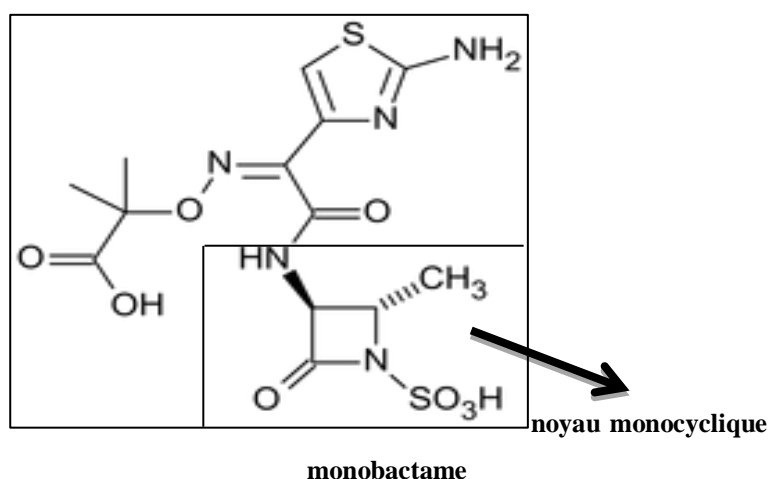


Figure 12 : Structure chimique de l'aztréonam (Buxeraud et Faure, 2016)

2.2.1.5 Les inhibiteurs de β -lactamases

L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam sont les inhibiteurs de β -lactamases les plus connus, également appelés substrats de suicide puisqu'ils sont reconnus comme substrat par la β -lactamase, qui se lie à eux de manière covalente pour produire des modifications chimiques (réarrangements) et en provoquant des changements chimiques qui permettent une liaison irréversible avec l'enzyme (Perez-Llarena et Bou, 2009). Les combinaisons de β -lactamines et d'inhibiteurs de β -lactamase sont largement utilisées. L'acide clavulanique avec l'amoxicilline (l'Augmentin) ou la ticarcilline, le sulbactam a été associé à l'ampicilline ou à l'acéfopérazone, et le tazobactam avec la pipéracilline (Olsen, 2015).

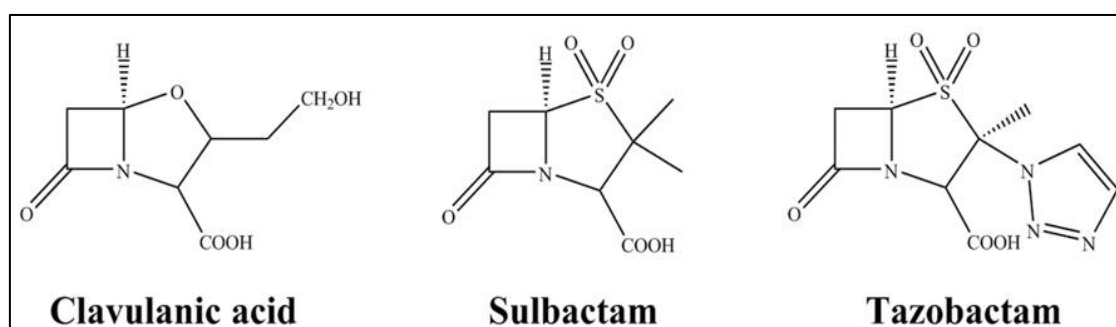


Figure 13 : Structure des inhibiteurs de β -lactamases (Tehrani et Martin, 2018)

2.2.2 Le mode d'action des β -lactamines sur la paroi bactérienne

Les β -lactamines ont un effet bactéricide en inhibant les enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire (les étapes finales de la synthèse du peptidoglycane). La paroi cellulaire bactérienne est essentielle pour maintenir la forme de la cellule dans un environnement hypertonique et hostile. La stabilité osmotique est préservée par une paroi cellulaire rigide composée d'unités alternées d'acide N-acétylmuramique (NAM) et de N-acétylglucosamine (NAG). Ces unités glycosidiques sont liées par des transglycosidases. Un pentapeptide est attaché à chaque unité NAM, et la réticulation de deux pentapeptides D-alanine-D-alanine NAM est catalysée par les PLPs, qui agissent comme des transpeptidases (Drawz et Bonomo, 2010).

Elles présentent une analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide constitutif du peptidoglycane. Leur reconnaissance par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) aboutit à la fixation du cycle β -lactame sur le site actif de ces enzymes cibles, qui comporte en général une sérine. Cette fixation entraîne une ouverture du cycle β -lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme, provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne (Cavallo *et al.*, 2004).

2.3 Les aminosides

Les aminoglycosides ou les aminosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol (cycle à 6 chaînons avec des groupements amines), auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 ou 3 hexoses (Venisse et Boulamery, 2011). Ce sont des antibiotiques bactéricides et concentration dépendant (Chaussade *et al.*, 2013).

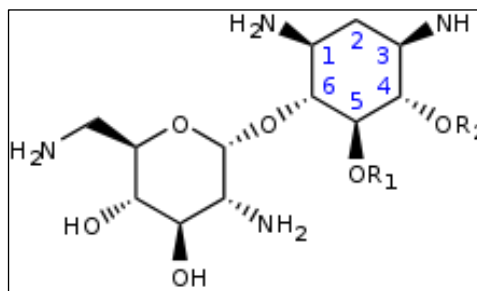


Figure 14. Structure générale d'un aminoside (Dardel, 2007)

2.3.1 Classification des aminosides

Ils sont classés en trois catégories :

1. Les désoxystreptamines bisubstituées 4-5 qui comprennent: Néomycine B ou C, Paromomycine, Lividomycine A ou B, Ribostamycine, Framycétine.
2. Les désoxystreptamines bisubstituées 4-6 qui comprennent: Kanamycines A, B, C et dérivés, Amikacine, Tobramycine, Dibékacine, Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine.
3. Les autres : Streptomycine, Streptidine, Spectinomycine (**Ezaitouni et al., 1999**).

2.3.2 Mode d'action des aminosides

Le principal mécanisme d'action des aminosides est une altération de la synthèse protéique en se liant au ribosome bactérien. Plus précisément, ils se lient étroitement au site A hautement conservé (le site accepteur de l'ARN de transfert) de l'ARN ribosomique 16S bactérien de la sous-unité ribosomique 30S (**Becker et Cooper, 2013**). Ils ont plusieurs groupes aminés et sont chargés positivement pour interagir avec les nucléotides chargés négativement, tels que les ARNs (**Kudo et Eguchi, 2016**).

Les trois familles différentes d'AME (Aminoglycoside modifying enzyme), sont le plus important mécanisme de résistance aux aminosides : les aminoglycosides phosphotransférases (APH) dépendantes de l'ATP (et/ou du GDP), les aminoglycosides acétyltransférases dépendantes de l'acétyl-CoA et les aminoglycosides nucléotidyltransférases dépendantes de l'ATP. Nombre de ces AME sont codés sur des plasmides, des transposons et des intégrons, ce qui les rend très mobiles et facilite la propagation de la résistance (**Becker et Cooper, 2013**).

2.4 Les fluoroquinolones

Les quinolones sont un ensemble de composés chimiques analogues dérivés d'un noyau hétérocyclique bicyclique aromatique fusionné à six membres, pouvant contenir de un à quatre atomes d'azote (O'Donnell et Gelone, 2000).

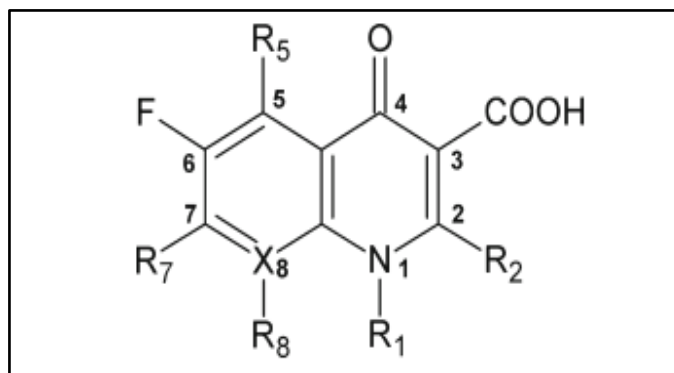


Figure 15. Structure générale d'un fluoroquinolone (Sousa *et al.*, 2012)

2.4.1 Classification des fluoroquinolones

Les quinolones de première génération sont des agents disponibles uniquement par voie orale, caractérisés par un spectre antimicrobien relativement étroit. L'acide nalidixique a été la première quinolone à être utilisée de manière significative. En raison de son activité fiable contre la plupart des *Entérobactéries*.

La deuxième génération de quinolones, également connue sous le nom de fluoroquinolones. Elle est caractérisée par un plus grand spectre d'action. Ces caractéristiques sont en partie liées à la présence d'un atome de fluor en position 6, d'où leur appellation commune. On peut diviser les quinolones de deuxième génération en deux sous-groupes distincts. Le premier sous-groupe est constitué de la norfloxacin, la loméfloxacin et l'énoxacin, qui sont spécifiquement utilisées pour traiter les infections des voies urinaires. Elles ne sont disponibles que sous forme orale et ne sont pas efficaces pour d'autres types d'infections. Le deuxième sous-groupe comprend la ciprofloxacine et l'ofloxacine, qui représentent des options de traitement pour les infections des voies urinaires et systémiques et sont disponibles en formulations intraveineuses et orales.

La troisième génération est caractérisée biologiquement par une meilleure couverture de spectre (en particulier les streptocoques), Il est probable que la présence d'un groupe méthoxy en position 8, et d'un cycle aromatique en position 7 soit responsable de ces variations d'activité observées. On retrouve dans cette classe la travofloxacine, la gemifloxacine, et ce qui nous intéresse en ophtalmologie, la gatifloxacine et la moxifloxacine.

Chapitre 2 : Les antibiotiques

La quatrième génération, combine les caractéristiques des deuxième et troisième générations. Tel que : trovafloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin et moxifloxacin (**Owens et Ambrose, 2000**).

2.4.2 Mode d'action des fluoroquinolones

Les quinolones agissent en bloquant la réplication bactérienne par inhibition de la synthèse d'ADN bactérien en se liant à la topoisomérase II ou l'ADN gyrase (cible préférentielle chez les bactéries à gram négatif) et la topoisomérase IV (cible préférentielle chez les bactéries à gram positif). Cela provoque la création de cassures sur le double brin d'ADN et la mort cellulaire, soit de manière dépendante, soit de manière indépendante de la synthèse des protéines (**Kohanski et al., 2010**). Ce sont des antibiotiques bactéricides et concentration-dépendants vis-à-vis des bactéries à Gram négatif (**Chaussade et al., 2013**).

2.5 La colistine

La colistine est un antibiotique lipopeptidique appartenant au groupe des polymyxines. Il possède une chaîne peptidique cyclique liée à un acide gras. La colistine est un antimicrobien à spectre étendu, elle est utilisée en dernière ligne de traitement contre les infections humaines causées par les bactéries à Gram négatif (BGN) (**Gonzalez-Avila et al., 2021**).

Les polymyxines sont des antibiotiques naturellement produits par différentes espèces de *Paenibacillus* (*Bacillus*) *polymyxa*. Cinq classes chimiques (A, B, C, D et E) sont décrites, mais seuls deux composés sont utilisés en thérapeutique : la polymyxine A et E (ou colistine) (**Hancock, 1997**).

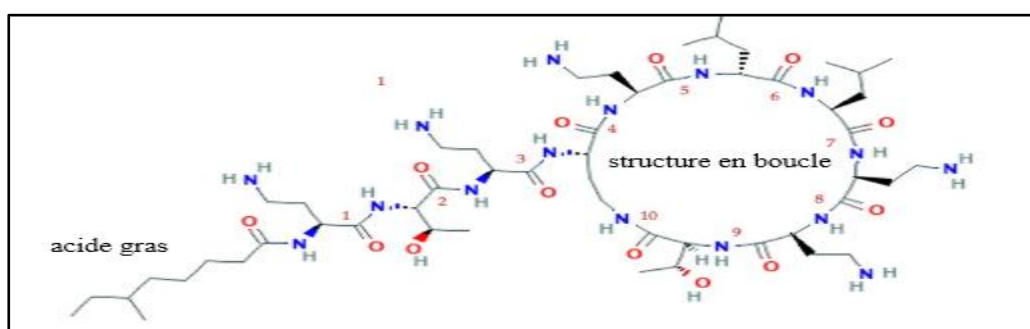


Figure 16. Structure principale de la colistine (**Gonzalez-Avila et al., 2021**).

2.5.1 Mode d'action de la colistine

Les polymyxines sont des substances cationiques qui se lient à la membrane anionique externe des bactéries, provoquant un effet détergeant sur l'intégrité de cette membrane. L'activité bactéricide des polymyxines est supposée résulter de leur présence entre les protéines membranaires et les phospholipides membranaires des bactéries à Gram négatif (BGN). Cette existence est rendue possible grâce aux interactions entre les charges cationiques des groupes amines des polymyxines et les charges anioniques du LPS, et également grâce aux propriétés hydrophobes des acides gras. Leur présence provoque une perméabilité accrue, une fuite du contenu cytoplasmique, puis une rupture de la membrane cytoplasmique de la bactérie, entraînant ainsi sa mort (**Gonzalez-Avila *et al.*, 2021**).

3 Chapitre 3: Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

3.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque est définie comme une particularité fonctionnelle ou structurelle qui confère une tolérance et une insensibilité totale à tous les membres d'un groupe de bactéries contre une classe d'antibiotique ou une molécule particulière (Aiche, 2022 ; Doumbia, 2022). Elle est provoquée par la présence d'une concentration d'antibiotique (le gène est naturellement présent mais est activé uniquement lorsque la cellule est exposée aux antibiotiques) (Reygaert, 2018).

Chez *A.baumannii* il existe diverses variantes de céphalosporinases, qui sont désormais désignées sous le nom d'ADC (*Acinetobacter*-derived-cephalosporinase). Ces enzymes sont responsables de la résistance aux aminopénicillines ainsi qu'aux céphalosporines de première et deuxième génération. À l'instar des autres enzymes de la classe C, elle n'est pas affectée par les inhibiteurs de β -lactamase tels que l'acide clavulanique (Héritier *et al.*, 2005).

A.baumannii possède un gène codant une enzyme de classe D ou oxacillinase chromosomique naturelle OXA-51, identifiée comme ubiquitaire chez *A. baumannii* et utilisée comme marqueur d'identification de l'espèce (Pfeifer *et al.*, 2010). En outre, il y a naturellement des altérations des PLPs, il y a aussi la présence de pompes d'efflux naturellement présentes chez *A. baumannii*, comme la famille RND, et enfin la bactérie possède certains changements dans la perméabilité membranaire qui conduisent à la résistance. Tandis que, le CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) américain signale que cette bactérie est intrinsèquement résistante à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à l'amoxicilline avec clavulanate, à l'aztréonam, à l'ertapénème, au triméthoprim, au chloramphénicol, céfotaxime et à la fosfomycine (Martínez-Trejo *et al.*, 2022).

Au fil du temps, *A.baumannii* développe divers mécanismes de résistance à une variété d'antibiotiques ce qui favorise sa survie et sa persévérance (Alouane, 2022).

3.2 Résistance acquise aux β -lactamines :

La diminution ou l'absence de sensibilité à un antibiotique est en cause de plusieurs facteurs, tels que : une absence d'affinité entre le composé et la bactérie cible, une incapacité de la molécule à pénétrer dans la cellule bactérienne, une exclusion de l'antibiotique via des pompes chromosomiques ou encore une neutralisation enzymatique innée de l'antibiotique (Aiche, 2022).

Les souches résistantes d'*A.baumannii* se répartissent en trois catégories principales : MDR (*multirésistants*) ; définie comme la résistance à au moins un médicament dans trois classes d'antimicrobiens ou plus, XDR (*ultrarésistants*) ; c'est la résistance à au moins un de tous les médicaments sauf pour deux classes d'antimicrobiens ou moins, et la PDR (*pandrug-resistant*) désigne la résistance à tous les médicaments d'antimicrobiens.

L'utilisation des β -lactamines est très répandue dans le traitement des infections bactériennes courantes ou graves (Sethuvel *et al.*, 2023). Divers mécanismes de résistance aux β -lactamines ont été observés et déterminés chez *A.baumannii* principalement associés à la production des β -lactamases (Alouane, 2022 ; Doumbia, 2022).

Cette résistance est causée par une dégradation accrue par les β -lactamases, une diminution de la perméabilité suite à l'altération des protéines membranaires et des porines, une modification des protéines de liaison des pénicillines (PLPs) et aussi une exclusion cellulaire des antibiotiques via des pompes à efflux (Asif *et al.*, 2018).

3.2.1 Mécanismes enzymatique

3.2.1.1 Classification d'Amblar

Les β -lactamases, classifiées selon Amblar, constituent la principale cause de la résistance bactérienne aux β -lactamines. La classification d'Amblar divise les β -lactamases en quatre classes (A, B, C et D) en se basant sur leurs séquences d'acides aminés, où les classes A, C et D sont des enzymes à serine active, et celles de la classe B sont des enzymes zinc²⁺ dépendantes. Elles sont désignées comme métallob- β -lactamases (M β L) (Hall et Barlow, 2005).

Tableau 2. Classification des β -lactamases (Livermore, 1995)

Classe Structurale (Ambler)	Groupe Fonctionnel (Bush)	Activité							Inhibée par l'acide clavulanique
		Pénicilline	Carbénicilline	Oxacil-line	Cephaloridine	Cefotaxime	Aztréonam	Imipénème	
A	2a	+++	+	-	+/-	-	-	-	++
	2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
	2be	+++	+	+	++	++	++	-	++
	2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
	2 ^e	++	++	-	++	++	++	-	++
	2f	++	+	?	+	+	++	++	+
C	1	++	+/-	Inhibiteur	+++	+	Inhibiteur	-	-
D	2d	++	+	+++	+	-	-	-	+/-
Non déterminé	4 ^c	++	++	++	V	V	-	-	-
B	3	++	++	++	++	++	-	++	-

- + Les β -lactamases de classe A, ou pénicillinases, constituent le groupe le plus important. Elles hydrolysent préférentiellement les pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline) et sont sensibles aux inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam).
- + Les β -lactamases de classe B, ou métallo- β -lactamases, hydrolysent toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Ces β -lactamases sont résistantes aux inhibiteurs de β -lactamases classiques mais sont inactivées *in vitro* par des agents chélateurs d'ions bivalents comme l'EDTA.
- + Les β -lactamases de classe C, ou céphalosporinases, hydrolysent préférentiellement les céphalosporines (céfalotine, ceftazidime, céfuroxime). Elles sont inhibées par la cloxacilline mais pas par les inhibiteurs de β -lactamases.
- + Les β -lactamases de classe D, ou oxacillinases, constituent un groupe hétérogène. Elles sont caractérisées par une hydrolyse plus rapide de l'oxacilline et de la cloxacilline que de la benzylpénicilline. Les oxacillinases classiques sont inhibées *in vitro* par le

chlorure de sodium (Mesli, 2014).

3.2.1.2 Mode d'action des β -lactamases

Les β -lactamases à sérine active présentent des différences significatives en termes de séquence, mais elles partagent toutes un mécanisme d'acylation-désacylation qui est similaire à celui des protéases à sérine, dans lequel la sérine nucléophile est activée par un mécanisme général d'acylation.

Le mécanisme d'hydrolyse se déroule en trois étapes distinctes :

1. Une liaison non-covalente et réversible se forme entre la β -lactamase et la β -lactamine.
2. Le noyau β -lactame est rompu par une acétylation covalente avec la sérine présente dans le site actif, créant ainsi un complexe acyl-enzyme intermédiaire avec les β -lactamines.
3. La résolution de cette substance se produit lorsqu'une molécule d'eau, est ajoutée à l'acylenzyme. Alors elle intervient pour permettre l'hydrolyse de l'acyl-enzyme, réactivant ainsi la β -lactamase et libérant la molécule d'antibiotique qui est désormais inactive (Tooke *et al.*, 2019).

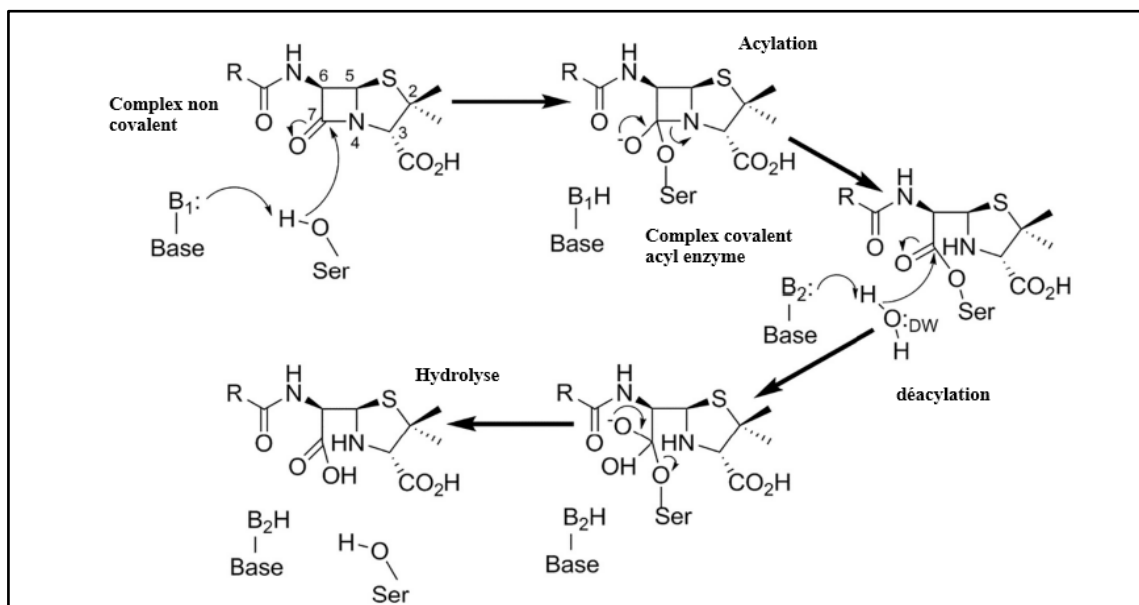


Figure 17. Mécanisme d'action des β -lactamases à sérine active (Tooke *et al.*, 2019).

La classification structurale des β -lactamases était basée, primitivement, sur cinq séquences d'acides aminés connus, dont quatre sont dérivés d'enzymes des bactéries à gram-positives (Bush, 2018). Les β -lactamases ont été divisées en quatre classes principales : A, B, C et D, sur la base des motifs de séquences et les divers mécanismes hydrolytiques (Alouane, 2022) (Figure.18).

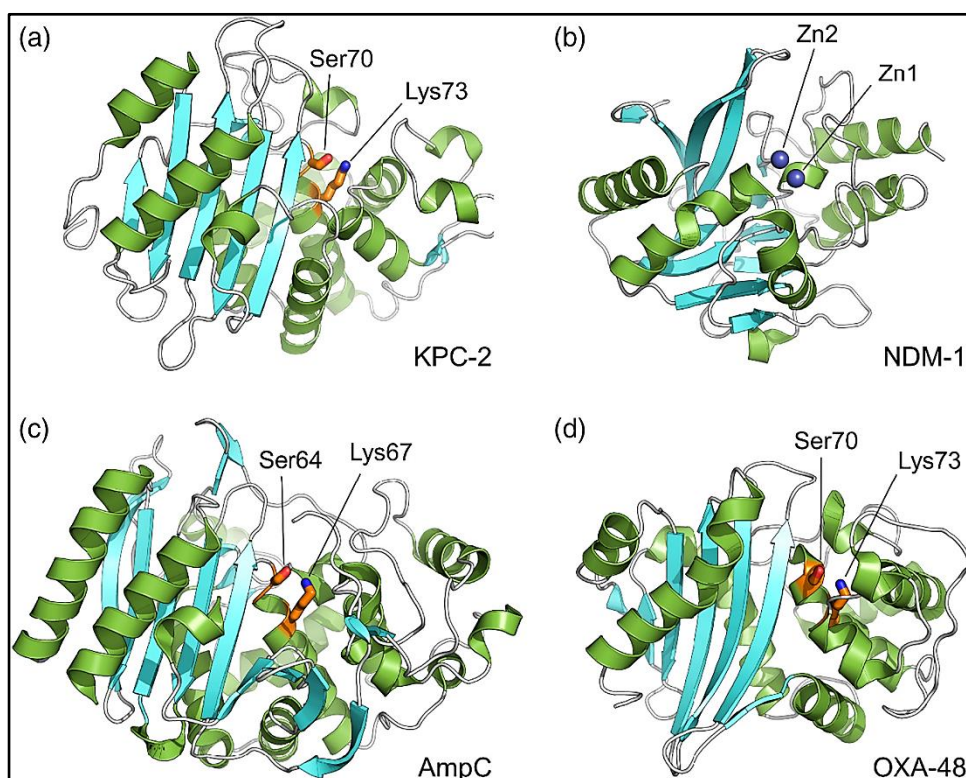


Figure 18. Structure globale des β -lactamases représentatives de chaque classe, A, B, C et D (Tooke *et al.*, 2019)

3.2.1.3 β -lactamases de classe A et β -lactamases à spectre étendu (BLSE)

Les enzymes de classe A sont les plus fréquentes et les plus abordées de tous les β -lactamases, peu présentes chez *A.baumannii*. Elles sont caractérisées par leur pouvoir d'hydrolyser les amides cycliques liés aux molécules de β -lactame (Tooke *et al.*, 2019).

Chez *A.baumannii*, la première enzyme des β -lactamases à large spectre identifiée été PER-1. L'acquisition des BLSE, qui offrent une résistance à la majorité des β -lactamines sauf les carbapénèmes, est un phénomène rare chez *A.baumannii* (Decré, 2012).

Par conséquent, d'autre gènes codant pour des BLSE ont été constatés dans des souches d'*A.baumannii*, tel que : les gènes PER, CTX-M, SHV et VEB, qui hydrolysent, préférentiellement, la ceftazidime et l'aztréonam. Ces gènes se retrouvent généralement dans des intégrons en tant que gènes cassettes et dépendant des promoteurs situés à l'extrémité 3' du gène de l'intégrase (Touré, 2022).

3.2.1.4 β -lactamases de classe B

Les β -lactamases de classe B (appelé métallo- β -lactamases - MBL) sont des enzymes qui présentent dans leur site actif un ou deux métaux de zinc, appartenant à une superfamille de métallohydrolases, ancienne et largement répandue (Tooke *et al.*, 2019). Cette catégorie possède plusieurs gènes codant pour diverses enzymes zinc-dépendantes, tel que : NDM, AIM, GIM, KHM, VIM, SIM et IMP. Ce dernier est très répandu chez *A.baumannii* (Akrong, 2021 ; Touré, 2022).

Les β -lactamases de classe B sont inactivées par l'EDTA ou l'acide dipicolinique et elles ont la spécificité d'inhiber l'ensemble des β -lactamines, sauf l'aztréonam (Sawa *et al.*, 2020 ; Tooke *et al.*, 2019).

Les souches présentant des métallo- β -lactamases de type NDM sont résistantes à la majorité des classes d'antibiotiques. En revanche, elles sont sensibles aux tétracycles et polymyxines (Villacís *et al.*, 2019). Le gène codant pour l'enzyme NDM-1 est présent dans la plupart des plasmides ; ce qui facilite son transfert inter-bactérien. A cause de leur multirésistance, les souches fabriquant cette enzyme provoquent une menace sérieuse à l'échelle mondiale (Akrong, 2021).

3.2.1.5 β -lactamases de classe C

Les céphalosporinases de classe C sont produites par le gène codant pour la céphalosporinase *AmpC* qui est présent naturellement chez *A.baumannii* (Akrong, 2021 ; Touré, 2022).

Il est placé sous le contrôle d'une séquence d'insertion spécifique (IS) présente en amont du gène *AmpC*, appelée *ISAbal* qui assure, à travers un promoteur fort, une surexpression de ce gène (Akrong, 2021).

Divers variants alléliques de ces enzymes ont été préalablement identifiés chez *A.baumannii* et sont donc appelées céphalosporinases dérivées d'*Acinetobacter* (ADC) (Alouane, 2022). Ces enzymes ont été librement transmissibles d'une espèce à l'autre, conduisant ainsi à une résistance accrue à plusieurs classes de β -lactamines, y compris les carbapénèmes ; elles sont dénommées ESAC (Bush, 2018 ; Sawa *et al.*, 2020).

3.2.1.6 β -lactamases de classe D

Les β -lactamases de classe D, dénommées les oxacillinases (OXA), sont les carbapénémases les plus communes et les plus fréquentes (plus de 400 enzymes identifiés de type OXA) (Alouane, 2022). Ils hydrolysent l'oxacilline, méthicilline, cloxacilline et benzypénicilline (Touré, 2022). Ce sont les plus répandus chez *A.baumannii*. La plupart des enzymes de cette classe ont une activité carbapénémase d'où le nom CHDL, y compris : OXA-58, OXA-23, OXA-24 et OXA

-51(Akrong, 2021 ; Zhao *et al.*, 2019). Ce dernier été le premier groupe des β -lactamases intrinsèques identifiées chez *A.baumannii* avec différents variants alléliques. Par la suite, il est devenu le marqueur spécifique à l'identification de l'organisme au niveau de l'espèce (Alouane, 2022). Quant à son pouvoir à hydrolyser la pénicilline ; cette enzyme contribue à une faible résistance contre les carbapénèmes (Nigro et Hall, 2018).

L'association du gène *blaOXA-23*, codant pour OXA-23, à un *IS* en amont (*ISAbal*), qui fonctionne comme promoteur puissant, confère une résistance aux carbapénèmes (Alouane, 2022). Tandis que les autres groupes sont considérés comme déterminants de la résistance acquise assurant ainsi une résistance aux carbapénèmes qui dépend de leur niveau d'expression (Leungtongkam *et al.*, 2018).

3.2.2 Mécanismes non enzymatiques

3.2.2.1 Diminution de la perméabilité membranaire

Chez les bactéries à gram négatif, les molécules hydrophobes pénètrent simplement dans la bactérie via la couche phospholipidique. Par contre, la pénétration des antibiotiques hydrophiles s'effectue à travers des protéines transmembranaires appelées les porines. Des mutations au sein du gène codant pour ces derniers, entraînent une réduction ou une perte de synthèse, ou encore une diminution de leur taille et leur expression, provoquant ainsi une faible résistance à la majorité des antibiotiques(Aiche, 2022 ; Akrong, 2021) (Figure 19).

Au sein d'*A.baumannii*, la porine essentiellement présente est la protéine OmpA. Cette dernière est une porine oligomérique ralentie la diffusion des β -lactamines chargées négativement au sein de la bactérie (H. I. Kwon *et al.*, 2017).

Par conséquent, OmpA peut être impliquée dans la résistance naturelle d'*A.baumannii* à l'aztréonam, la colistine, la gentamicine, l'imipénème et aussi le triméthoprime en conservant l'intégrité de la membrane externe de la bactérie (Akrong, 2021).

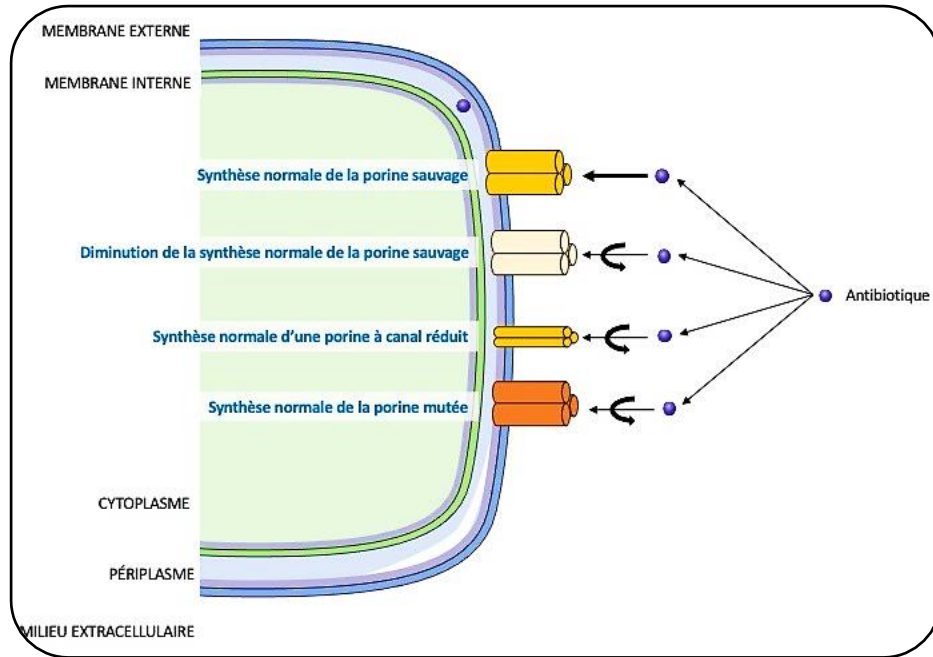


Figure 19. Schéma des mécanismes de résistance aux antibiotiques grâce aux porines (Akrong, 2021)

3.2.2.2 Les pompes d'efflux :

Les pompes d'efflux ou les transporteurs actifs sont des pompes situées sur la membrane bactérienne interne. Elles ont un rôle dans l'expulsion des antibiotiques, ayant pénétré dans la bactérie, grâce à la protéine membranaire Omp (Akrong, 2021). Elles représentent un phénomène exclusif de résistance médicamenteuse ; un mécanisme énergétique unique entraînant une résistance contre diverses classes d'antibiotiques (Aiche, 2022 ; Touré, 2022).

Chez *A.baumannii*, il existe plus de 40 types de pompes appartenant aux familles des : MFS, RND, MATE et ABC (Decré, 2012). Cette dernière utilise l'ATP comme source d'énergie afin d'assurer le passage intra-membranaire. La pompe AdeABC est la plus répandue chez les souches d'*A.baumannii* ; elle est impliquée dans la diminution de la sensibilité aux β -lactamines, aux aminoglycosides, aux tétracyclines, aux fluoroquinolones et au chloramphénicol (Abdi *et al.*, 2020 ; Decré, 2012) (Figure 20).

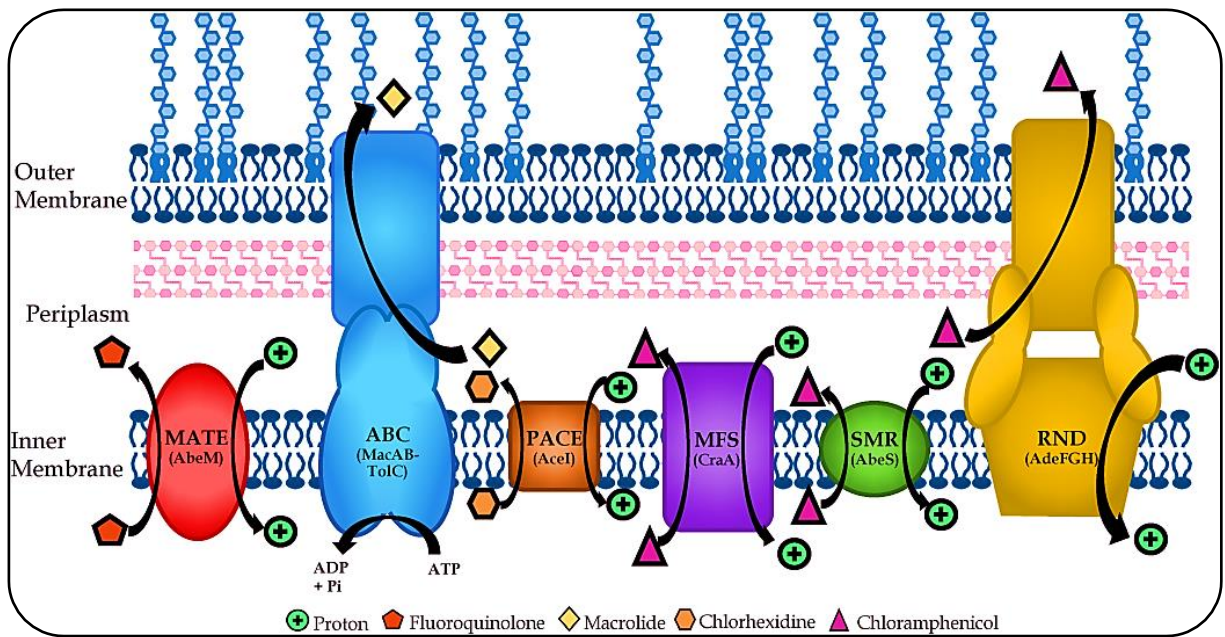


Figure 20. Les pompes d'efflux chez *Acinetobacter baumannii* (Kornelsen et Kumar, 2021)

Aussi, la pompe AdeIJK est une pompe spécifique d'*A.baumannii* et est responsable de la résistance intrinsèque à bas niveau aux β -lactamines et aux antibiotiques sauf les aminosides (Alouane, 2022 ; Kornelsen et Kumar, 2021).

Une autre pompe, AdeFGH, peut être surexprimée suite à des mutations au niveau du gène régulateur transcriptionnel situé en amont du gène codant, affectant ainsi, les fluoroquinolones, la tigécycline et la clindamycine (Decré, 2012) (Figure 21).

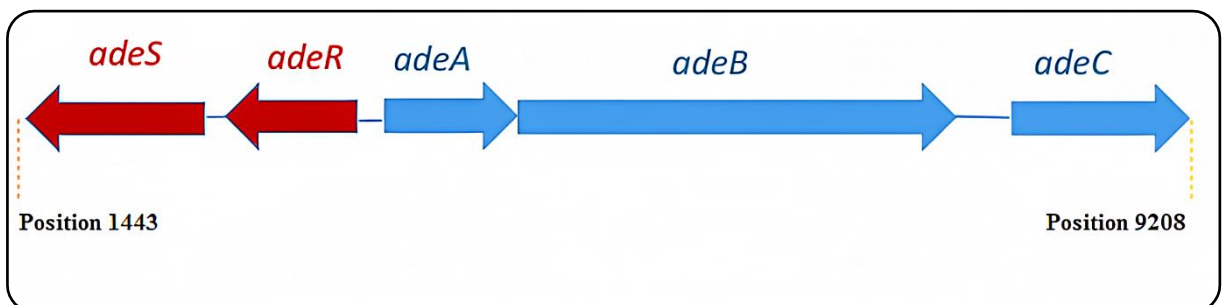


Figure 21. Organisation schématique du groupe de gènes *ade* (Abdi et al., 2020)

Chapitre 3 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii*

Les pompes d'efflux des autres types de familles fonctionnent suivant le même processus, en utilisant les protons transportés contre le gardien comme une source énergétique (Akroing, 2021) (Tableau 3).

Les pompes de type MFS jouent un rôle primordial dans la résistance aux tétracyclines et au chloramphénicol (Decré, 2012).

Enfin, les pompes d'efflux appartenant à la famille RND sont composées d'antiports de protons qui favorisent l'expulsion directe des antibiotiques hors de la bactérie (Akroing, 2021).

Tableau 3. Pompes d'efflux chez *A. baumannii* (Akroing, 2021)

Nom	Famille	Active contre
Tet (A)	MFS	Tétracycline
Tet (B)	MFS	Tétracycline et Minocycline
CmlA	MFS	Chloramphénicol
AdeABC	RND	Aminosides, β -lactamines, Chloramphénicol, Erythromycine, Classe des tétracyclines et Fluoroquinolones
AbeM	MATE	Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacine et Gentamicine
MacB	ABC	Macrolides

3.2.2.3 Modification des protéines liant des pénicillines (PLPs)

L'efficacité des β -lactamines est associée à leur aptitude à se fixer aux protéines de liaison aux pénicillines PLP, elle peut être affectée par des mutations, entraînant ainsi des changements qui réduisent l'effectivité des antibiotiques (Touré, 2022).

Chez une souche d'*A.baumannii* multi-résistante, la résistance à l'imipénème est affectée par une surexpression des PLPs (Kyriakidis *et al.*, 2021).

La nature de ces PLPs est relativement particulière aux espèces et leur nombre varie d'une bactérie à une autre. Chacune a une fonction spécifique, dont une ou plusieurs jouent un rôle

important dans la synthèse des peptidoglycanes (**Doumbia, 2022**).

3.3 Résistance acquise aux aminosides

Les aminosides ou les aminoglycosides sont des antibiotiques forts à large spectre qui se fixent au niveau du site A de l'ARNr, provoquant ainsi une perturbation de la liaison protéique des bactéries. Ils sont inhibés par les enzymes modifiant les aminoglycosides (AME), qui sont synthétisées de façon constitutive (**Alouane, 2022 ; Doumbia, 2022**).

Il existe plusieurs types fonctionnels d'AME ; y compris : les aminosides acétyltransférases (AAC), les aminosides phosphotransférases (APH) et les aminosides nucléotidyltransférases (ANT) (**Tahbaz et al., 2019**).

A.baumannii dispose d'une pompe à efflux de type AdeABC qui lui confère une résistance à différentes classes d'antibiotiques, dont les aminosides (**Touré, 2022**).

Les gènes codant pour ces enzymes se trouvent au niveau des plasmides, des transposants ou des intégrons, ce qui permet leur diffusion rapide (**Decré, 2012**). Ces enzymes comportent diverses cibles possibles, tel que : les groupements hydroxyles, qui peuvent subir des réactions de phosphorylation ou d'adénylation, et aussi les groupements aminés, suite à une acétylation. L'aminoside modifié est incapable d'atteindre sa cible, le ribosome (**Doumbia, 2022**).

La production des gènes de méthylase d'ARNr est un autre processus de résistance aux aminosides ; tel que : *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* et *rmtD*, provoquant ainsi une résistance majoritaire aux aminosides cliniquement utiles (**Jouybari et al., 2021**).

3.4 Résistance acquise aux fluoroquinolones

Chez *A. baumannii*, la résistance aux fluoroquinolones (aussi nommées quinolones) résulte des mutations au niveau des enzymes cible, l'ADN gyrase et l'ADN topoisomérase IV, codées par les gènes *gyrA* et *parC* respectivement. Ces doubles mutations augmentent la résistance par rapport aux mutations simples (**Alouane, 2022**).

D'autres gènes de résistance aux quinolones à médiation plasmidique (PMQR) sont aussi exprimés chez *A. baumannii*, tel que : *qnrA*, *qnrB* et *qnrS*. Ces gènes codent pour des protéines de la famille des répétitions pentapeptidiques, qui assurent la protection de l'ADN et cela, par la liaison à l'ADN gyrase et à la topoisomérase IV, conférant ainsi une résistance aux quinolones (**Moosavian et al., 2020**).

La réplication ou la transcription est empêchée par le complexe ternaire formé par les quinolones avec l'ADN et la protéine *gyrA* ou *parC* (**Akrong, 2021**).

En raison des mutations au niveau des gènes *gyrA*, *gyrB* et *parC*, les protéines nouvellement synthétisées sont modifiées ce qui les rend méconnaissables aux fluoroquinolones (**Akrong, 2021**).

3.5 Résistance acquise aux polymyxines :

Les polymyxines (polymyxine B et colistine) sont un groupe d'antibiotiques lipopeptidiques cationiques utilisés comme traitement de dernière intention contre les bactéries gram-négatives, notamment *A.baumannii* (**Zhu et al., 2020**).

Le mécanisme de destruction bactérienne par les polymyxines est encore mal connu ; la première étape implique des interactions électrostatiques entre les groupes de l'acide 2,4-diaminobutyrique (DAB) de la molécule de polymyxine, et les groupes phosphates de lipide A de la membrane bactérienne externe, entraînant ainsi une désorganisation membranaire ce qui provoque la mort cellulaire (**Dortet et al., 2018 ; Zhu et al., 2020**).

Chez *A.baumannii*, la résistance aux polymyxines peut se développer pendant une monothérapie, et comprend une altération complète de la voie de synthèse du lipide A et la perte de lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externes. Cette voie peut être désactivée par des mutations, délétions ou insertion de l'un des trois gènes (*lpxA*, *lpxC* et *lpxD*) (**Al-Kadmy et al., 2020**).

En plus, la majorité des souches déficientes en LPS d'*A.baumannii* présentent une résistance aux polymyxines, mais également, leur croissance est dépendante de la polymyxine ; ce qui signifie qu'elles ne se développent que près de polymyxine (**J.-Y. Lee et al., 2017**).

3.6 Résistance aux antiseptiques et aux désinfectants

Les désinfectants sont des composés d'ammonium quaternaire, contenant un atome d'azote et quatre radicaux libres ayant une activité antimicrobienne à un pH inférieur à 3 (**Tipton et al., 2018**).

La bactérie *A.baumannii* peut persister en milieu hospitalier, et cela grâce à sa capacité à résister aux désinfectants et aux antiseptiques, principalement chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium (**Short et al., 2021 ; Tipton et al., 2018**).

Dernièrement, des souches d'*A.baumannii* résistantes aux désinfectants courants ont été identifiées dans les centres de traitement, et qui sont déterminées par les gènes *qacE* et *qacEAI*. Ce dernier est une forme mutée du gène *qacE* qui est très répandu chez les bactéries à gram négatif suite à sa localisation au niveau de la région conservée 3' des intégrons de classe 1, responsable de résistance aux désinfectants et antiseptiques (**Keshavarz-Hedayati et al., 2019**).

**DEUXIEME PARTIE :
MATERIELES ET METHODES**

1. Période et Lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude qui a été réalisée sur une période de 3 mois, s'étalant du mois de mars au mois de mai 2023.

Ce travail expérimental a été réalisé au laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'agroalimentaire au biomédical et à l'environnement de Tlemcen (LAMAABE) et au laboratoire d'analyses médicales BENHAMIDET. Les prélèvements sont effectués dans trois hôpitaux situés dans l'ouest du pays ; l'hôpital de Tlemcen, l'hôpital d'AinTémouchent et l'hôpital de Beni Saf. Les services choisis sont la réanimation, la chirurgie générale et infantile, l'infectiologie, les urgences et la maternité.

2. Milieux de culture

2.1. Milieux de culture liquides

- Bouillon nutritif (BN) et bouillon cœur cerveau
- (BHIB) pour la mise en culture des prélèvements et l'enrichissement des souches.

2.2. Milieux de culture solides

- Mac Conkey (MC) pour l'isolement des bactéries à Gram négatif
- Müller-Hinton (MH) pour l'antibiogramme
- Gélose nutritif (GN) pour la conservation des souches
- Chromagar pour la détection des bactéries pathogènes présentes dans les échantillons cliniques, chaque espèce bactérienne produit une coloration caractéristique en raison de l'activation des substrats chromogènes (**tableau 4**).

Tableau 4. Interprétation des résultats de Chromagar

Bactérie	Aspect typique des colonies
<i>Escherichia coli</i>	Roses foncées à rougeâtres
<i>Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia</i>	Bleues métalliques
<i>Proteus</i>	Halot brun
<i>Pseudomonas</i>	Crèmes, Translucides
<i>Acinetobacter</i>	Blanches, crèmes

Matériels et méthodes

3. Les prélèvements

Pendant la période de l'étude, 79 prélèvements ont été effectués sous forme de deux types des prélèvements soit à partir de malades hospitalisés dans les différents services cliniques ou sur des surfaces inertes et du matériel médical qui sont répartis dans le **tableau 5 et 6**.

Tableau 5. Les types de prélèvements

Type de prélèvement	Nombre
Sonde urinaire	17
Prélèvements par aspiration endo-trachéale	7
Plaie	7
Voie centrale	3
Salive	1
Mains	7
Poignée de porte	5
Lit	6
Appareil de ventilation mécanique (AVM)	5
Chariot de soins	3
Autres appareils médicaux	6
Autres surfaces	12
	Totale: 79

Tableau 6. Répartition des prélèvements selon les services

Service	Réanimation	Chirurgie	Infectiologie	Urgences	Maternité	Totale
Prélèvements	24	34	4	6	11	79

Matériels et méthodes

Les tubes d'aspiration endo-trachéale, urine, liquide de la voie centrale et les tubes de la sonde urinaire sont immédiatement placés dans des tubes stériles contenant 5ml de bouillon nutritif pour les incuber pendant 18h à 24h à 37°C.

Les prélèvements environnementaux et quelques prélèvements des malades (plaie, salive, mains de personnel...etc.) ont été réalisés par un écouvillon stérile. Ensuite, tous les prélèvements sontensemencés dans des tubes stériles contenant 5ml de bouillon nutritif puis incubés pendant 18h à 24h à 37°C (**Figure 22**).

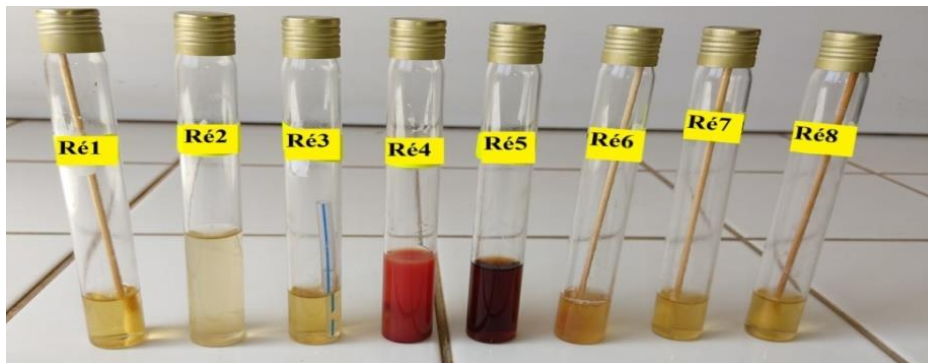


Figure 22. Différents prélèvements avant incubation (photo originale)

Les données cliniques recueillies comprenaient les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements sont mentionnées dans l'annexe 2, alors que le sexe, l'âge du patient, la durée d'hospitalisation et l'antibiothérapie reçues sont mentionnés dans l'annexe 1.

4. Isolement et identification

4.1. Mise en culture des prélèvements

La croissance bactérienne dans le bouillon nutritif incubé pendant 18 à 24 heures à 37°C est mise en évidence par l'obtention d'une turbidité résultant de la multiplication microbienne (**figure 23**). A partir de cette dernière, des cultures sont réalisées sur la gélose Mc Conkey avec la technique des stries permettant l'isolement des bactéries. L'incubation s'effectue à 37°C pendant 24 heures.

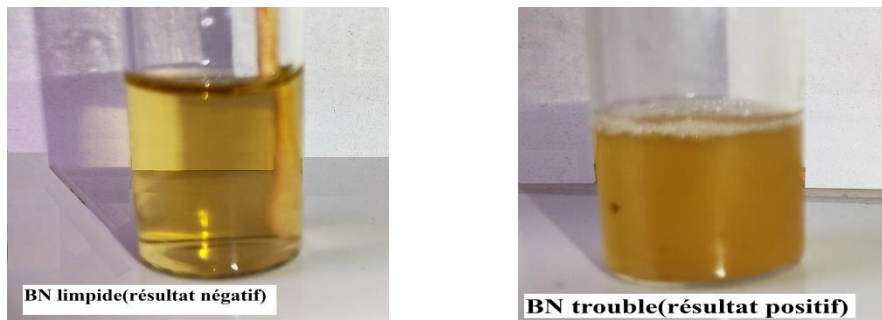


Figure 23. Les résultats d'incubation des prélèvements (photo originale)

4.2. Isolement et purification

Pour identifier les espèces d'*Acinetobacter* spp. une lecture morphologique est directement réalisée de différentes colonies obtenues sur le milieu Mac Conkey en utilisant les caractères suivants: formation de petites colonies bombées, brillantes, jaunâtres ou marrons claires et parfois muqueuses avec bords réguliers (**figure 24**).

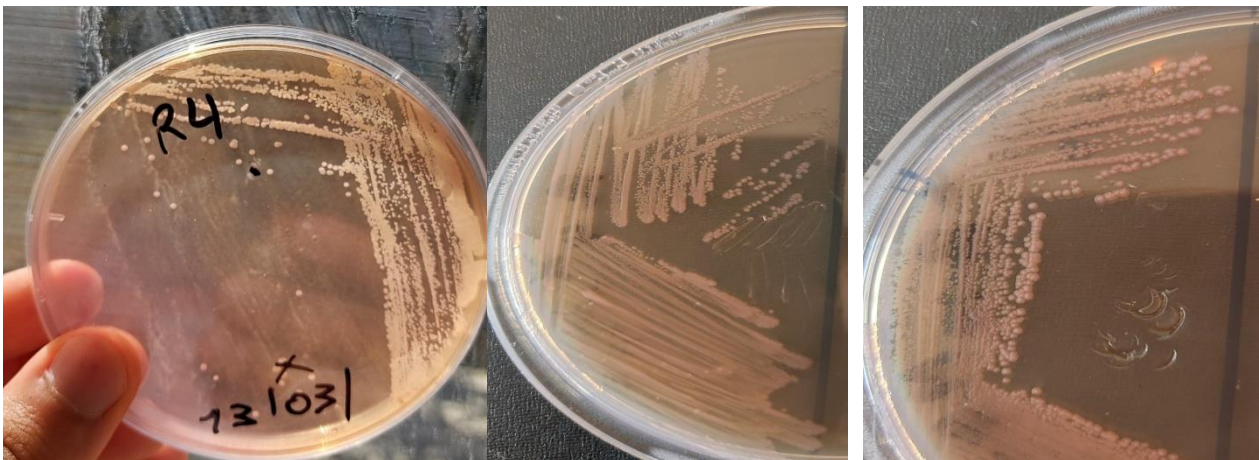


Figure 24. Colonies d'*A.baumannii* sur milieu Mac Conkey (photo originale)

Ensuite, plusieurs repiquages sur le même milieu sont effectués pour l'obtention des colonies pures prêtes pour l'identification d'*Acinetobacterbaumannii*.

4.3. Identification

4.3.1. L'identification par le système VITEK® 2 Compact

VITEK 2 Compact est destiné à l'identification des bactéries et levures. Habituellement, ce système comprend l'instrument VITEK®2 Compact, un ordinateur (station de travail) et une imprimante (Figure 25). Le logiciel fourni avec le système précédent inclut des programmes d'analyse et de gestion des données et en plus une interface informatique bidirectionnelle qui transfère automatiquement les résultats vers le système d'information de laboratoire de l'utilisateur et vers divers rapports de produits et de patients.

Le système VITEK 2 Compact qui a été utilisé offre une gamme de tests environ 64 tests pour l'identification et la caractérisation des micro-organismes d'origine humaine et environnementale.

Ces tests biochimiques, peuvent aider à identifier une bactérie jusqu'au niveau de l'espèce. Ce système compare les données de croissance et de métabolisme avec une vaste base de données pour identifier rapidement et précisément plus de 350 espèces.



Figure 25. Le système VITEK®2 Compact (photo originale)

Matériels et méthodes

4.3.1.1. Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 18 à 24 h on gratte à l'aide d'une pipette Pasteur stérile quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques. On décharge la pipette dans 3 ml d'eau physiologique stérile, son opacité doit être comprise entre 0,50 et 0.63 Mc Farland déterminée à l'aide d'un densitomètre de Vitek (**Figure 26**)

4.3.1.2. Préparation de la cassette

Un remplissage des tubes placés dans la cassette se fait en utilisant un distributeur d'eau physiologique stérile réglé à 3 ml (**Figure 26**).

À l'aide d'une Micropipette (pour Gram négatif), on prélève un volume à partir de l'inoculum précédent pour le transférer vers le tube correspondant à la carte d'identification.

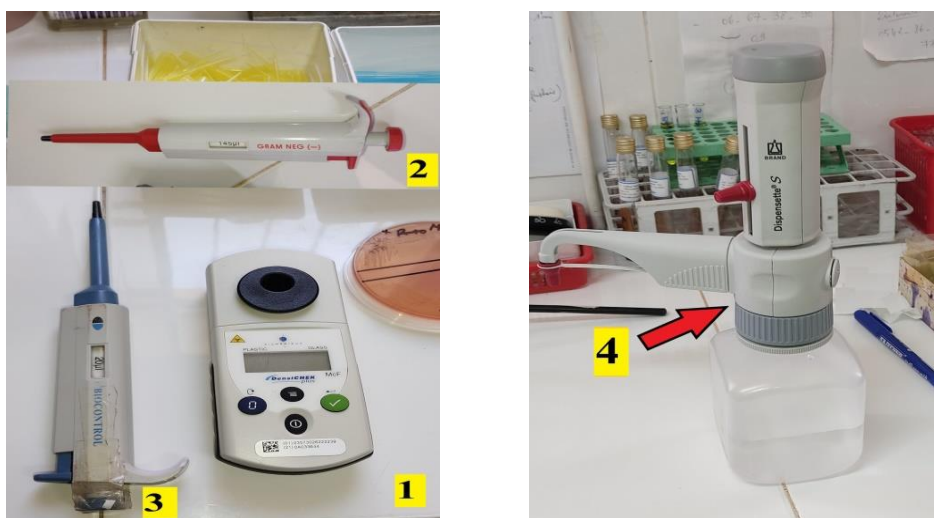


Figure 26. Quelques accessoires de VITEK®2 Compact (photo originale)

1. Densitomètre
2. Micropipette (pour Gram négatif)
3. Micropipette (pour Gram positif)
4. Distributeur d'eau physiologique

Matériels et méthodes

Ensuite, on dispose les cartes d'identification (GN) correctement en face à ses tubes préparés dans la cassette (**Figure 28**).



Figure 27. Les cartes de VITEK®2 Compact sur emballage (photo originale)
La Carte d'identification (à gauche), La carte d'antibiogramme (à droite)

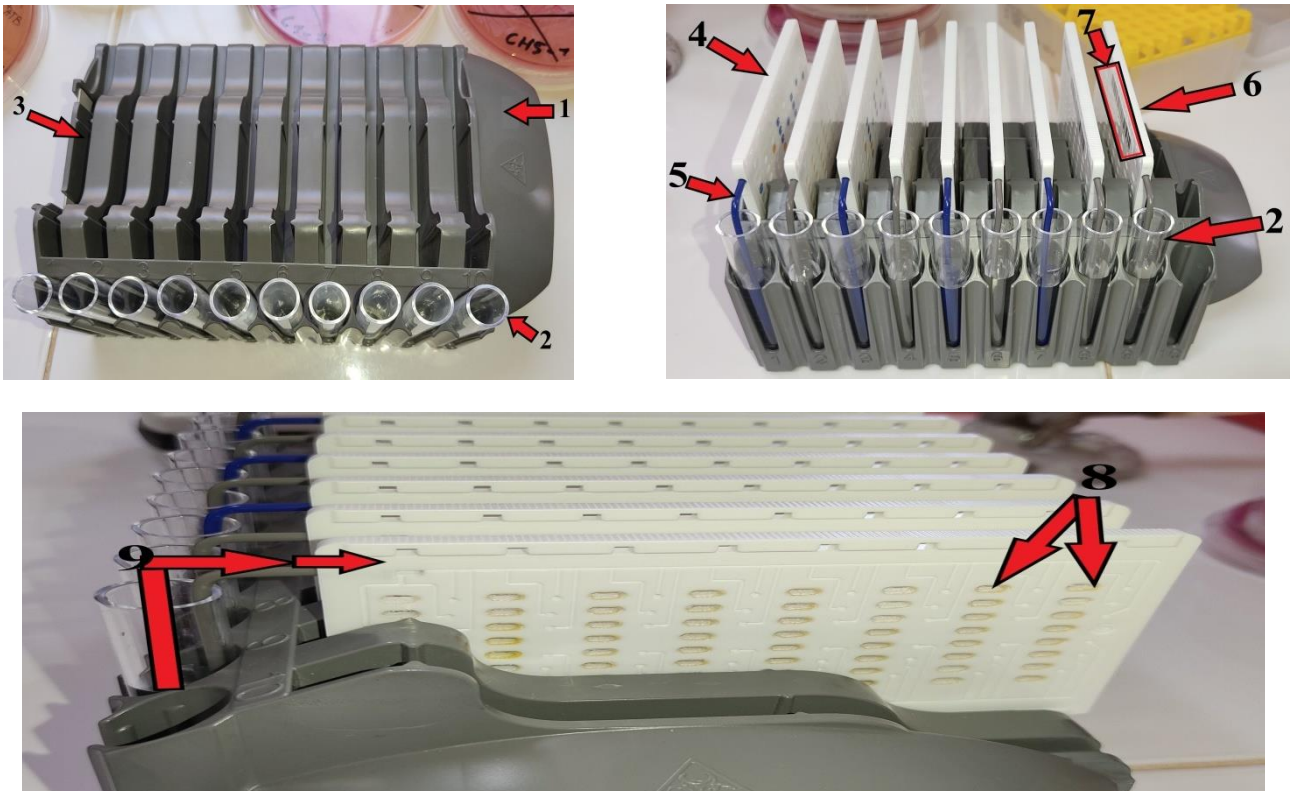


Figure 28. Cassette pour l'instrument VITEK®2 Compact (photo originale)

Matériels et méthodes

1. Cassette à 10 cartes
2. Tube d'inoculum
3. Emplacements de carte
4. Carte d'identification
5. Tube de transfert.
6. Carte d'antibiogramme
7. Code à barres
8. Cupules
9. Direction de transfert d'inoculum

4.3.1.3. Manipulation sur l'instrument VITEK®2 Compact

La cassette est installée dans l'unité de remplissage, où toutes les cartes sont inoculées avec les suspensions contenues dans les tubes correspondants. Puis, la cassette est déplacée vers l'aire de chargement/déchargement de la cassette.

Une fois que la cassette est chargée à l'intérieur de l'instrument, le lecteur de code à barres lit les informations contenues dans l'étiquette code à barres apposée sur chaque carte (contient le type, la date de péremption, le lot et le numéro de séquence de la carte). Puis, un processus de scellage du tube de transfert se déclenche, afin de fermer hermétiquement le contenu de la carte. Quand le scellage et la lecture de codes à barres des cartes se terminent, elles peuvent désormais subir les cycles d'incubation et de lecture. En parallèle, la cassette est retirée et les tubes au niveau du récipient collecteur de déchets.

Le système de transport de la carte positionne la cassette de façon à ce qu'un mécanisme, appelé le chargeur de cartes, puisse insérer chaque carte dans le module d'incubation et de lecture (chaque 15 min) sur carrousel. Pendant leur séjour à l'intérieur du carrousel, les cartes sont incubées à une température moyenne de 35,5 °C pendant 18h à 24h.

Lorsque les analyses sont terminées et enregistrées, les cartes sont récupérées dans un réceptacle situé au niveau du récipient collecteur de déchets, afin d'être retirées de l'instrument puis éliminées.

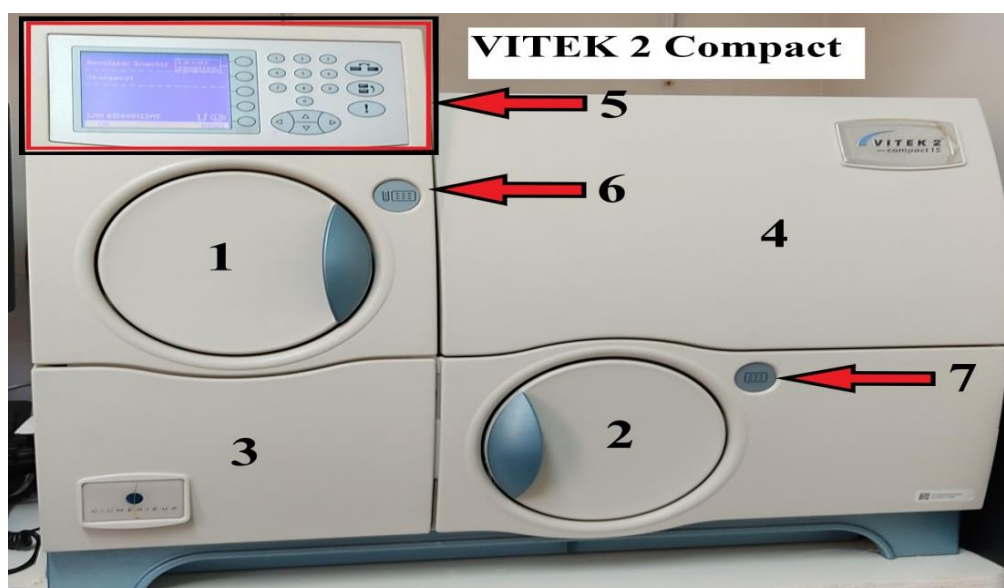


Figure 29. L'instrument VITEK®2 Compact (photo originale)

1 : Module de remplissage.

2 : Aire de chargement/déchargement
de la cassette

3 : Collecteur de déchets

4 : Module d'incubation et de lecture

5 : Écran et clavier de l'interface
utilisateur

6 : Témoin de remplissage

7 : Témoin de chargement

5. Conservation

Les souches d'*Acinetobacter baumannii* sont ensemencées dans des tubes de gélose nutritive inclinés puis incubés pendant 24h à 37°C. Elles sont conservées au réfrigérateur à 4°C.



Figure 30. La conservation des souches collectées dans des tubes de gélose nutritive inclinés (photo originale)

6. Antibiogramme

L'étude de la sensibilité d'*A. baumannii* aux différentes familles d'antibiotiques a été faite par la méthode de l'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose Mueller- Hinton ou par l'Automate VITEK 2 Compact.

6.1. L'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose Mueller- Hinton

L'étude de la sensibilité d'*A. baumannii* aux différentes familles d'antibiotiques a été faite par la méthode de l'antibiogramme par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose Mueller- Hinton selon les normes et les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2023) (Annexe 5).

Les antibiotiques testés sont les suivants :

Amoxicilline 10 μ g (AML), ampicilline 10 μ g (AMP), amoxicilline/acide clavulanique 30 μ g (AMC), céphalothine 30 μ g (KF), céfoxitine 30 μ g (CX), méropénème 10 μ g (MEM), gentamycine 10 μ g (GEN), tobramycine 10 μ g (TOB), rifampine 30 μ g (RA).

6.1.1. Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 18 à 24 h, quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques sont déchargées de l'eau physiologique stérile à 0,9 %. La suspension bactérienne est homogénéisée, son opacité doit être 0.08-0.1 à une longueur d'onde de 625nm équivalente à 0,5 Mc Farland.

6.1.2. Ensemencement

Les boîtes contenant 20ml de MH sont ensemencées par méthode d'écouvillonnage. Un écouvillon stérile est trempé dans l'inoculum, puis essoré en le pressant fermement contre la paroi interne du tube. On frotte l'écouvillon sur la totalité de la surface de la gélose, de haut en bas en stries serrées. On répète l'opération deux fois en tournant la boîte trois fois. L'écouvillon est enfin passé sur la périphérie de la gélose.

6.1.3. Application des disques d'antibiotiques

À l'aide d'une pince stérile, les disques sont déposés sur la gélose. En appuyant doucement sur chaque disque pour confirmer leur contact avec le milieu et laissant un espace de 2,5 cm entre chaque disque d'antibiotique.

6.1.4. Lecture

La lecture a été réalisée après incubation (pendant 18h à 24h à 37°C) en mesurant avec précision les différents diamètres des zones d'inhibition(en millimètres) et comparer ces résultats aux diamètres critiques conformément aux normes du CA-SFM (**Annexe 5**), afin de classer les bactéries dans l'une des catégories : sensible S, intermédiaire I ou résistante R.

6.2. Réalisation de l'antibiogramme par le système VITEK® 2 Compact

Le VITEK 2 Compact utilisé est destiné en plus de l'identification des bactéries et des levures, à la réalisation d'antibiogrammes pour les bactéries significatives sur le plan clinique.

Le système comprend un système de contrôle qualité est disponible afin de valider un kit de test du système VITEK®2 Compact. Un système Expert (AES, Advanced Expert System™) (usage clinique) est disponible, afin d'autoriser une validation systématique et en ligne des résultats et une interprétation des phénotypes de résistance ayant été mis en évidence par les antibiogrammes.

Le Vitek 2 Compact teste la sensibilité de la souche d'*Acinetobacterbaumanniia*aux antibiotiques. Différents puits contiennent des concentrations variables d'agents antimicrobiens, permettant de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) effective des antibiotiques contre la souche à tester, l'interprétation (sensible S, intermédiaire I ou résistante R), ainsi que le phénotype de résistance.

Les antibiotiques testés sont les suivants :

pipéracilline/tazobactam (TZP), céfazoline (CEZ), ,céfotaxime (CTX), céftazidime (CAZ), imipénème (IMI), gentamycine (GEN), ciprofloxacine (CIP), colistine (CS), triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX).

Matériels et méthodes

Les étapes d'identification sont effectuées en utilisant les cartes d'antibiogramme de la même manière en suivant les mêmes étapes :

- Préparation de l'inoculum
- Préparation de la cassette
- Manipulation sur l'instrument VITEK®2 Compact

**TROISIEME PARTIE:
RESULTATS ET DISCUSSION**

Résultats

1. Répartition de prélèvements

Durant notre travail, 79 prélèvements ont été effectués dont 37 au niveau de CHU de Tlemcen (service de réanimation et de chirurgie) (**Figure 31**), 34 prélèvements au niveau de l'hôpital de Beni Saf (service de chirurgie, d'infectiologie, des urgences et de maternité) (**Figure 32**) et 8 prélèvements à l'hôpital d'Ain Témouchent (service de réanimation) (**Figure 33**).

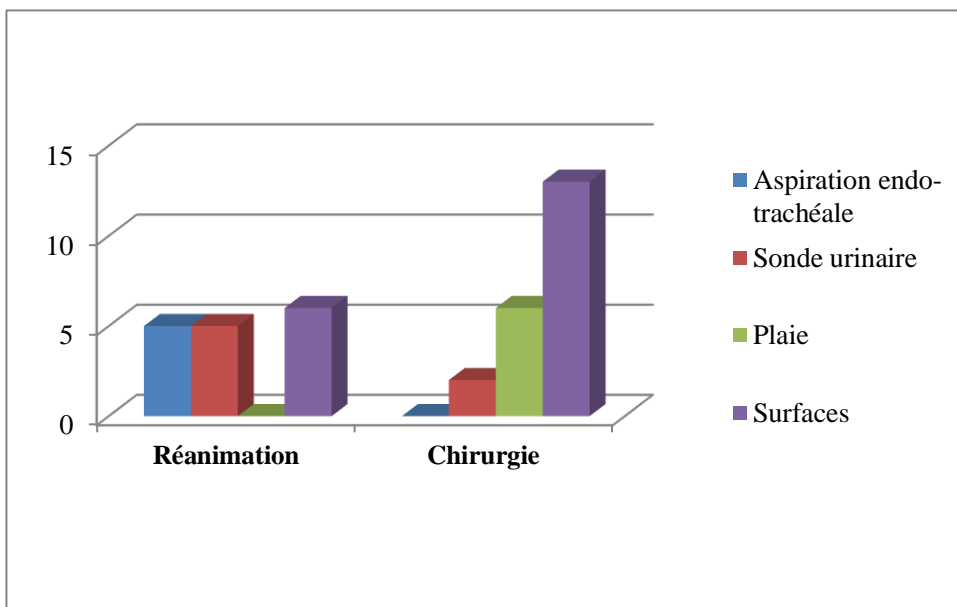


Figure 31. Répartition des prélèvements selon les services de CHU de Tlemcen

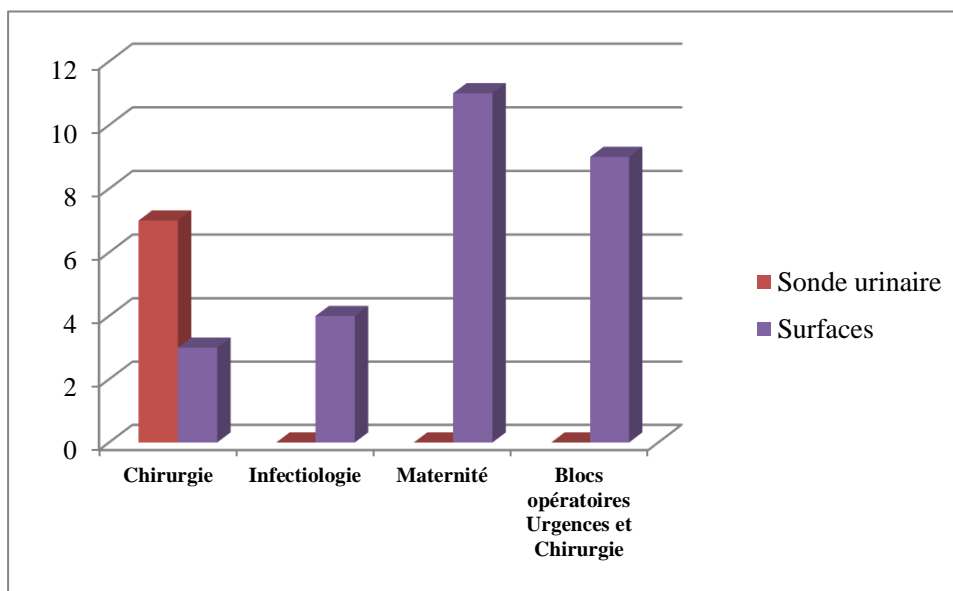


Figure 32. Répartition des prélèvements selon les services de l'hôpital de Beni Saf

Résultats

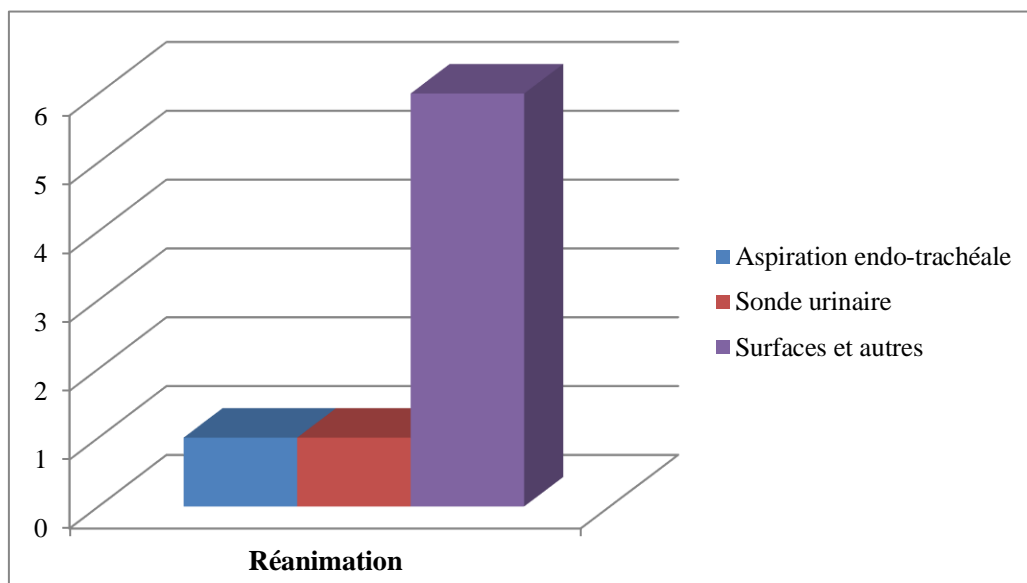


Figure 33. Répartition des prélèvements selon les services de l'hôpital d'Ain Témouchent

2. Isolement et identification

2.1. Mise en culture des prélèvements

Durant la période d'étude, 79 prélèvements ont été analysés. Après la mise en culture pendant 18 à 48h d'incubation nous avons obtenu 6 prélèvements cultures négatives et 73 prélèvements cultures positives (Figure 34) (Annexe 3).

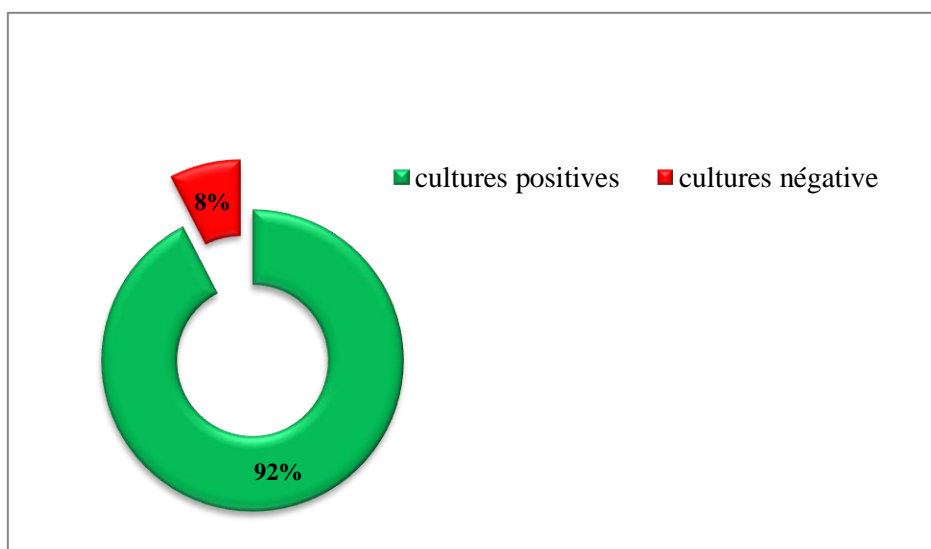


Figure 34. Le taux de cultures positives et cultures négatives

Résultats

2.2. Les résultats d'identification

Les résultats du système VITEK® 2 Compact présentent une excellente fiabilité d'identification pour *Acinetobacter baumannii* avec une probabilité de 99%.

L'identification bactérienne réalisée par le système VITEK®2 Compact nous a permis de mettre en évidence les principaux caractères biochimiques des souches d'*A.baumannii* (**annexe 4**).

2.3. Répartition des souches identifiées

Par rapport au total de 72 BGN identifiées, 43 souches appartiennent à la famille des entérobactéries avec un taux de 52,43%, tandis que 35,36% c'est-à-dire 29 souches appartiennent aux bacilles à Gram négatif non fermentants (BGNnF) et 10 souches restent sans identification avec un taux de 12,19% (**Figure 35**) (**Annexe 3**).

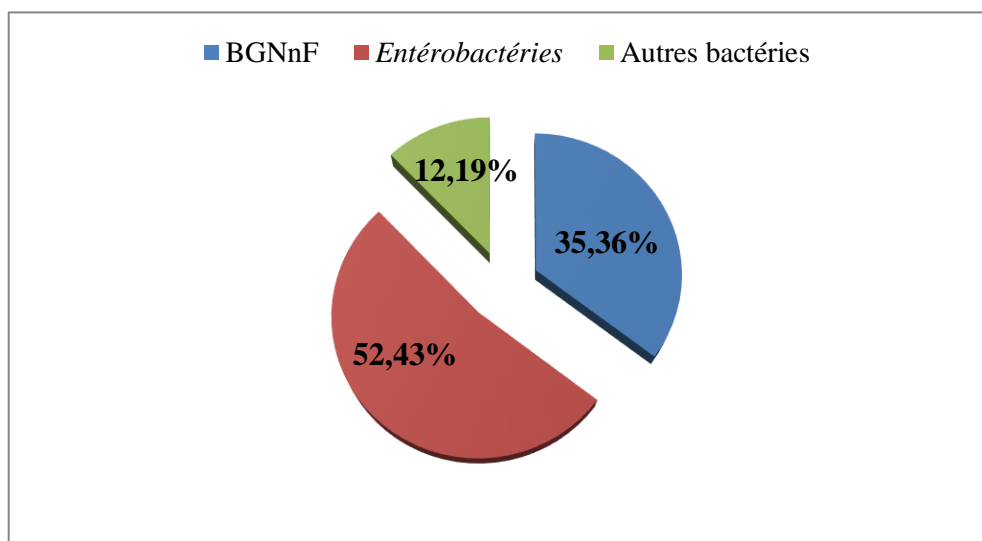


Figure 35. Répartition des BGN à partir des prélèvements

Résultats

Parmi les 29 BGNnF, 9 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées et 20 souches d'*Acinetobacter baumannii* correspondant à 31,03% et 68,96% respectivement (**Figure 36**). Le taux d'isolement d'*A.baumannii* par le système VITEK®2 Compact représente 40% (8 souches) et 60% (12 souches) *A.baumannii* ont été isolées par les caractères culturaux

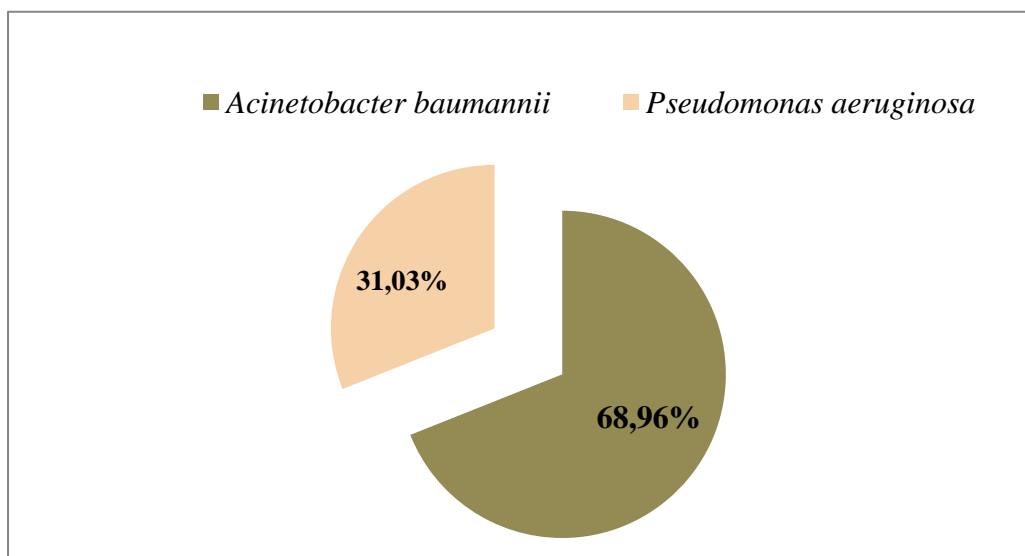


Figure 36. Répartition des BGNnF

2.4. La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation

Au niveau des 3 hôpitaux, 20 souches d'*Acinetobacter baumannii* ont été isolées quelque soit le service. *A.baumannii* a été retrouvé dans les différents services des 3 hôpitaux et 50% de ces souches sont isolées à partir du service de réanimation (aux niveaux du service de réanimation de Tlemcen avec 30% (6 souches) des isolats, suivi respectivement par le service de réanimation d'Ain Témouchent). En revanche, les Blocs opératoires des urgences et de chirurgie de Béni Saf ne représentent aucun taux d'isolement d'*Acinetobacter baumannii* (**Figure 37**).

Résultats

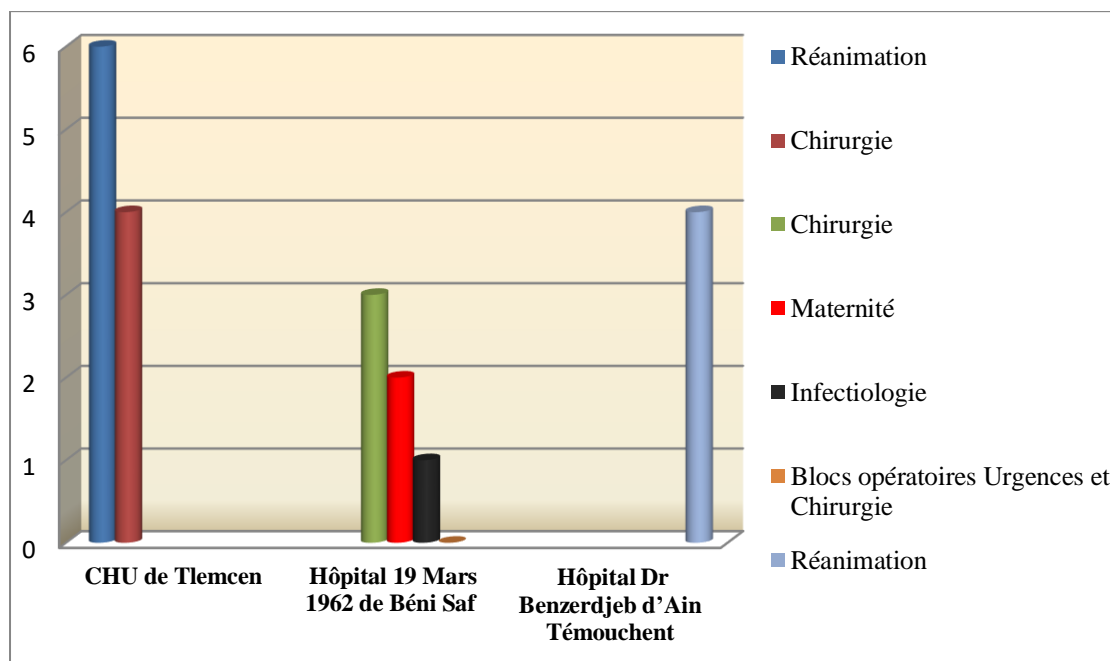


Figure 37. Le nombre d'isolats d'*A.baumannii* selon les services d'hospitalisation des trois hôpitaux

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

L'isolement des souches d'*Acinetobacter baumannii* permet de mettre en évidence : 10 souches à partir de 37 prélèvements à Tlemcen, 6 souches à partir de 34 prélèvements à Béni Saf et 4 souches à partir de 8 prélèvements à Ain Témouchent. Le taux des isolats diffère selon l'origine des prélèvements, qu'ils proviennent de patients (environ 50%) ou de l'environnement (environ 50%).

La répartition des isolats d'*A.baumannii* selon les prélèvements des patients a révélé la prédominance des souches au niveau des sondes urinaires et des plaies avec un taux de 30% qui correspond à 3 souches respectivement, suivis par les prélèvements d'aspiration endo-trachéale et des mains avec un taux de 20% (2 souches correspondent à chaque prélèvement) (Figure 38).

Résultats

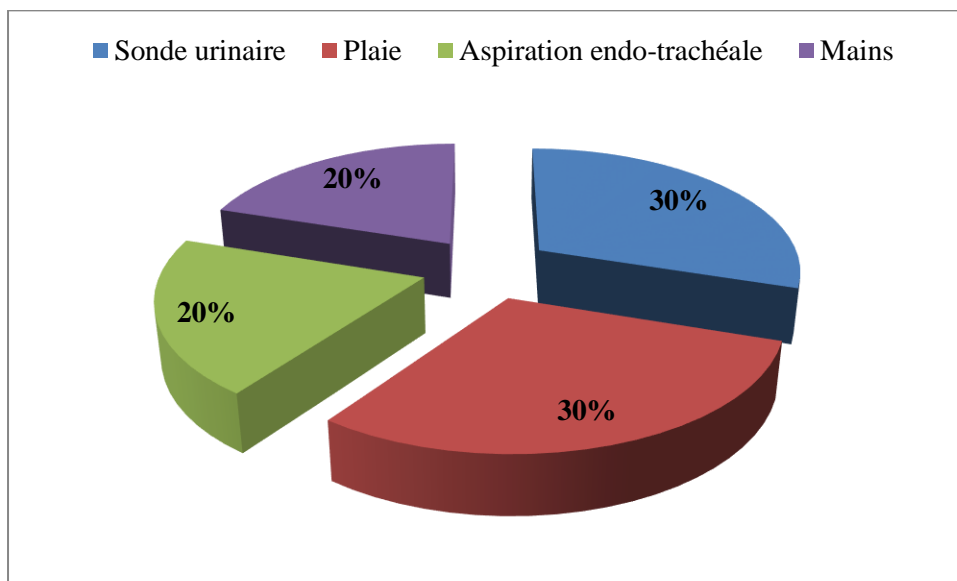


Figure 38. La Répartition des souches d’*A.baumannii* selon les prélèvements des patients dans les trois hôpitaux

A.baumannii a été abondamment isolée à partir des prélèvements environnementaux effectués, dont le principal site d’isolement sont les lits, les tables, les appareils de ventilation mécanique (AVM) avec un taux de 20% (2 souches) respectivement, suivi de celui des prélèvements des poignées de porte, des chariots de soins, des poignées de poubelle, du couloir avec un taux de 10% (1 souche) correspond à chaque prélèvement (**Figure 39**).

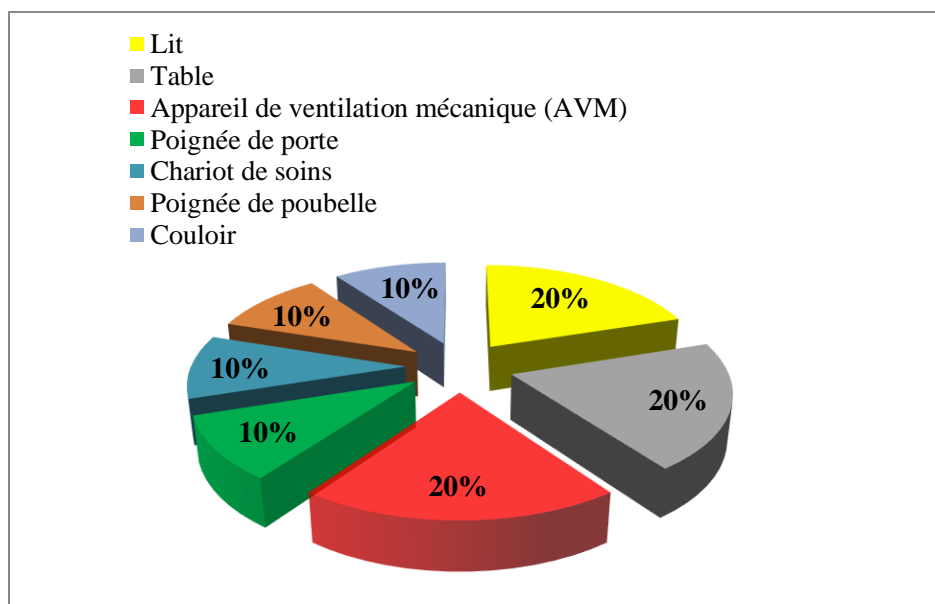


Figure 39. La Répartition des souches d’*A.baumannii* selon les prélèvements environnementaux dans les trois hôpitaux

Résultats

3. Profil de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques

La mesurant avec précision des différents diamètres des zones d'inhibition (en millimètres) (**Tableau 7**) et l'interprétation de ces résultats selon les normes (CASFM, 2023) (**Annexe 5**), permet de classer les souches d'*Acinetobacter baumannii* dans l'une des catégories : sensible S, intermédiaire I ou résistante R. Toutes les souches d'*A. baumannii* ont été testées vis-à-vis plusieurs molécules d'antibiotiques soit par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose Mueller- Hinton 60% (12 souches) ou par le système VITEK®2 Compact 40% (8 souches). Les profils de résistance aux antibiotiques montrent que les ces souches présentent différents comportements vis-à-vis les antibiotiques testés (**Tableau 8**).

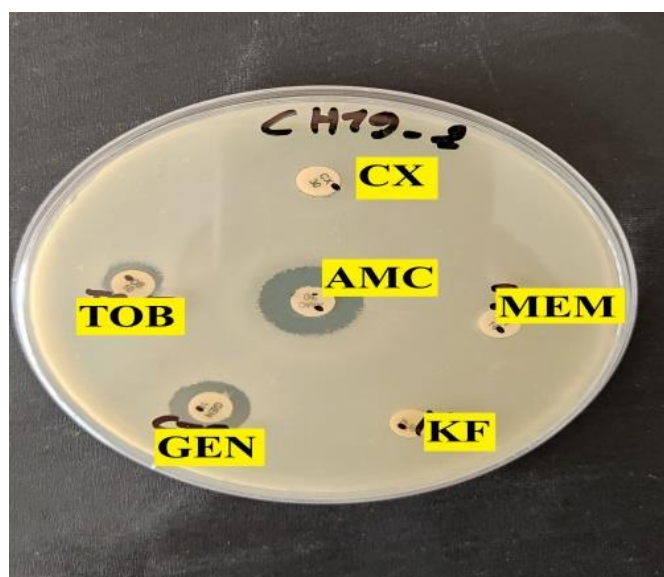


Figure 40. Antibiogramme d'une souche d'*A.baumannii*

AMC : amoxicilline/acide clavulanique, CX : céfoxitine, TOB : tobramycine, GEN : gentamycine,
KF : céphalothine

Résultats

Tableau 7. Profil de résistance des souches d'*A. baumannii* aux antibiotiques testés par diffusion des disques d'antibiotiques sur la gélose MH

Souches d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	Les antibiotiques								
	AML	AMP	AMC	KF	CX	GEN	TOB	MEM	RA
C3-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		
C10-2	RN	RN	RN	RN	RN	S	S		
R11-1	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		R
R15-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		
Ré1-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		I
Ré2-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		R
Ré7-1	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		
Ré8-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R		
M7-2	RN	RN	RN	RN	RN	S	R		
CH5-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	S		
CH10-2	RN	RN	RN	RN	RN	S	S	S	
CH19-2	RN	RN	RN	RN	RN	R	R	R	

RN : résistance naturelle, S : sensible, I : Intermédiaire, R : résistante

Résultats

Tableau 8. Profil de résistance des souches d'*A. baumannii* aux antibiotiques testés par le système VITEK®2 Compact

Souches d' <i>Acinetobacter baumannii</i>	C7-2	I2	R4	R5	R8	R10-1	M4-2	CH21-1
Pipéracilline/tazobactam								
CMI	≥128	≤4	≥128	≥128	≥128	≤4	≤4	≤4
Interprétation	R	S	R	R	R	S	S	S
Céfazoline								
CMI	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64
Interprétation	R	R	R	R	R	R	R	R
Céfotaxime								
CMI	≥64	8	≥64	≥64	≥64	8	16	4
Interprétation	R	S	R	R	R	S	I	S
Ceftazidime								
CMI	≥64	2	≥64	≥64	≥64	2	2	2
Interprétation	R	S	R	R	R	S	S	S
Imipénème								
CMI	≥16	≤0,25	≥16	≥16	≥16	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Interprétation	R	S	R	R	R	S	S	S
Gentamicine								
CMI	≥16	≤1	8	≥16	≥16	≤1	≤1	2
Interprétation	R	S	I	R	R	S	S	S
Ciprofloxacine								
CMI	≥4	≤0,25	≥4	≥4	≥4	≤0,25	≤0,25	≤0,25
Interprétation	R	S	R	R	R	S	S	S
Colistin								
CMI	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	4
Interprétation	S	S	S	S	S	S	S	R
Triméthoprim/sulfaméthoxazole								
CMI	≥320	≤20	160	≥320	≥320	≤20	≤20	≤20
Interprétation	R	S	R	R	R	S	S	S

S : sensible, I : Intermédiaire, R : résistante

Résultats

➤ Interprétation des résultats

Selon les résultats d'antibiogrammes, les souches d'*A. baumannii* étudiées présentent une résistance importante, la résistance aux aminosides est également observée avec des taux de résistance élevés pour les deux antibiotiques testés, on remarque que 60% des souches sont résistantes au gentamycine (**Figure 41**).

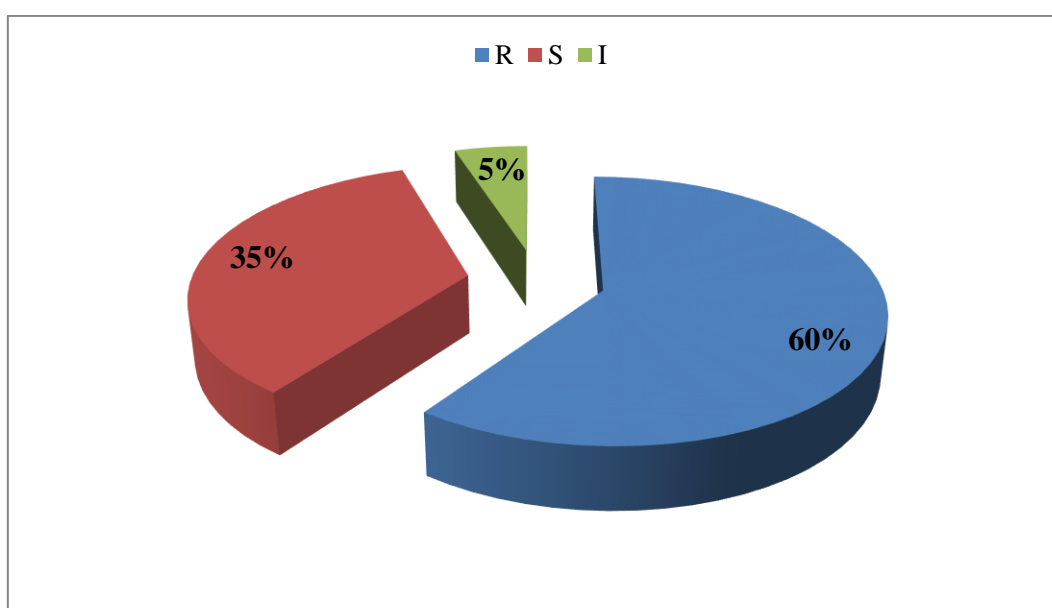


Figure 41. La Résistance des souches d'*A.baumannii* contre l'antibiotique gentamycine

S : sensible, I : Intermédiaire, R : résistante

Résultats

Dans les souches d'*Acinetobacter baumannii* testées par le système VITEK®2 Compact, les pourcentages de résistance sont très élevés pour la Pipéracilline/Tazobactam (50%), Céfotaxime (50%). Ceftazidime (50%), Imipénème (50%), Ciprofloxacine (50%) et pour Triméthoprime/Sulfaméthoxazole avec un taux de résistance de 50% suivi par la gentamycine (37,5%), Cependant, la Colistine reste plus active avec un taux de résistance de 12,5% (**Figure 42**).

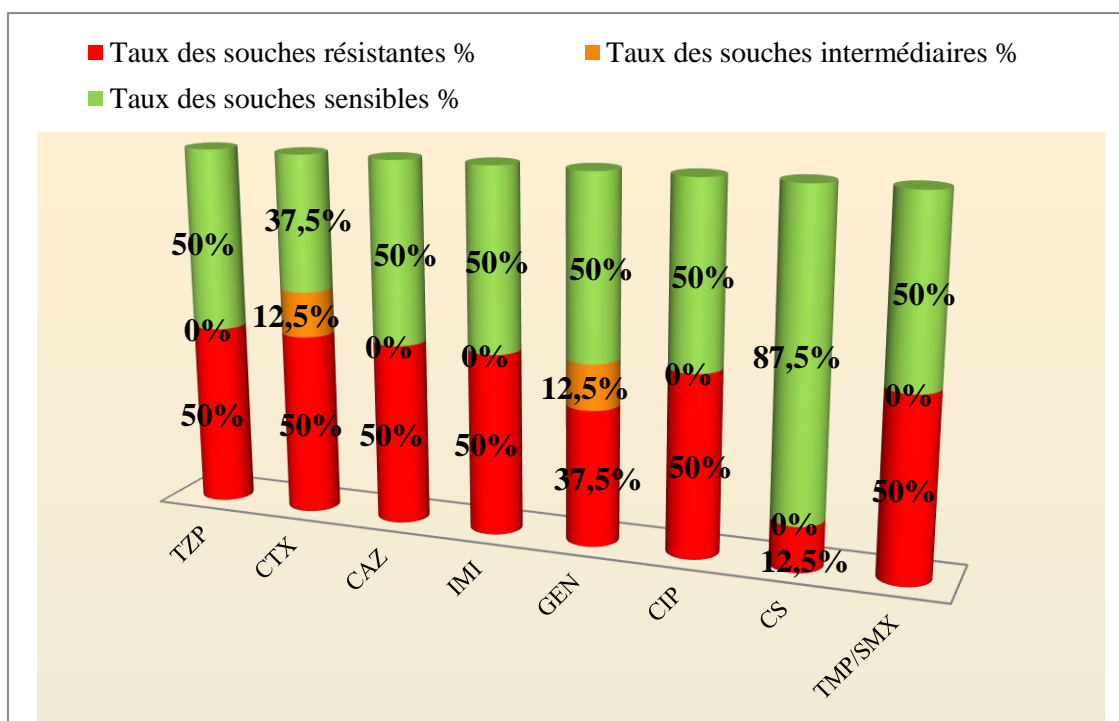


Figure 42. Profil de résistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii* testées par le système VITEK®2 Compact

TZP:Pipéracilline/Tazobactam, **CTX :** Céfotaxime, **CAZ:**Ceftazidime,
IMI:Imipénème, **GEN:** Gentamycine, **CIP :** Ciprofloxacine,
CS : Colistine, **TMP//SMX :** Triméthoprime/Sulfaméthoxazole.

Discussion

Discussion :

Les scientifiques sont de plus en plus préoccupés par *Acinetobacterbaumannii* en raison de sa forte résistance aux antimicrobiens. Cette résistance entraîne une augmentation des taux de mortalité, car les souches résistantes aux agents antimicrobiens représentent un défi majeur pour les médecins et le personnel soignant dans leur lutte contre les infections nosocomiales et communautaires. Ces souches résistantes émergentes posent un problème sérieux pour les patients des unités de soins intensifs (USI) (**Ibrahim et al., 2021**).

Le risque d'infection par MDR-*A. baumannii*, bien qu'il se limite aux zones d'endémie à *A. baumannii*, varie considérablement selon les pays. Les personnes les plus exposées à ce risque élevé sont celles qui sont sous ventilation mécanique, en particulier pendant de longues périodes, celles qui séjournent plus longtemps à l'hôpital ou en unité de soins intensifs, ou celles qui ont une plus grande exposition aux patients infectés ou colonisés dans l'environnement hospitalier avoisinant (**Garnacho-Montero et Timsit, 2019**).

Cependant, ce micro-organisme est responsable de 2 % des infections associées aux soins (IAS). Martínez-Trejo estime que dans le monde, 45 % des isolats sont multirésistants (MDR), avec des taux atteignant jusqu'à 70 % en Amérique latine et au Moyen-Orient (**Martínez-Trejo et al., 2022**).

Au cours de notre étude, nous avons analysé 79 prélèvements, dont 92% étaient positifs. Parmi les 73 prélèvements positifs, nous avons isolé 20 souches d'*A. baumannii*, ce qui correspond à une fréquence de 24,39%. Néanmoins, une prévalence largement inférieure à nos résultats a été signalée par Khaldi en 2016 (7%) et Uwingabiye et al. (2016) (6,94%).

Les résultats que nous avons obtenus sont similaires à ceux mentionnés par Mesli en 2014. À Tlemcen et à Oran, *A. baumannii* est l'espèce la plus répandue, tandis qu'à Sidi Bel Abbes, *P. aeruginosa* était l'espèce dominante.

Une autre étude réalisée au Maroc, entre 2000-2001 et a montré que 67% des souches d'*A. baumannii* provenaient des services de réanimation (**Elouennass et al., 2003**). Des taux relativement similaires ont été trouvés dans notre travail.

Discussion

La présence d'*A. baumannii* dans les urines, a été rapportée par Sileem et al. (2017) avec une fréquence de 14,1 % qui est différente à celle retrouvée dans notre travail (30%). Cependant un taux de 1,6% a été signalé par Peleg et al. (2008). Alors que, dans une autre étude portant sur les caractéristiques d'*A. baumannii* trouvé dans les unités de soins intensifs de 10 hôpitaux en Corée, il a été observé que 55,6 % des isolats étaient liés à des infections des voies urinaires (**Park et al., 2010**).

Les prélèvements pulmonaires étaient aussi une source principale de cette bactérie (10%). Nos résultats concordent avec l'étude réalisée par Martinez et al qui ont déclaré que les voies aériennes sont le principal site d'isolement de cette espèce, qui a été détecté dans des aspirations trachéales des patients atteints de COVID-19 qui sont sous ventilation mécanique. Ce pathogène opportuniste est responsable d'environ 47 % des cas d'infections monomicrobiennes de pneumonie sous ventilation assistée (PVA) dans les unités de soins intensifs (USI) (**Martínez-Trejo et al., 2022**).

Il a été noté que les souches d'*A. baumannii* peuvent se trouver sur les mains du personnel médical, ce qui favorise la transmission aux patients et que les professionnels de la santé ayant une peau endommagée présentent un risque plus élevé de colonisation des mains par *A. baumannii*. Des études épidémiologiques révèlent que les infirmières et les médecins ont des taux de portage des mains variant de 3 % à 23 %, généralement de manière transitoire, sauf en cas de peau lésée, des taux relativement similaires ont été trouvés dans notre étude avec un taux d'isolement d'*A. baumannii* à partir des mains de 20% (**Almasaudi, 2018**).

Nous tenons à souligner qu'aucune souche d'*A. baumannii* n'a été identifiée dans le sang, puisque aucun prélèvement sanguin n'a été effectué afin d'éviter les risques majeurs associés à la manipulation du sang sans bilan préalable. Pourtant l'étude d' Uwingabiye et al. (2016) a révélé la présence d'*A. baumannii* dans 14,51% des prélèvements sanguins mais d'après Cisneros et RodriguezBaño (2002), durant une période d'étude de 7 ans, de 1995 à 2002, seulement 1,3% des cas de septicémie étaient attribuables à *A. baumannii*.

Le profil de résistances aux antibiotiques des souches d'*A. baumannii* (8 souches) isolées a été déterminé par l'automate Vitek 2 compact vis-à-vis de huit antibiotiques. Les résultats ont révélé une résistance totale de 4 souches à tous les antibiotiques sauf la colistine. Ces résultats nous permettent de considérer ces souches comme Bactéries Multi-Résistantes (BMR). *A. baumannii* est

Discussion

douée d'une grande capacité adaptative lui permettant d'acquérir facilement et rapidement de nouvelles résistances à de nombreuses classes d'antibiotiques notamment les bêta-lactamines, les aminosides et les quinolones(Decré, 2012).

Notre travail montre que la résistance des souches d'*A. baumannii* aux aminosides est de 60% pour la gentamycine, tandis que 75% des souches montrent une résistance à la tobramycine. Cette résistance est considérablement élevée par rapport à celle retrouvée en Europe, elle est de 47,1% pour la gentamycine (Unal et Garcia-Rodriguez, 2005), et de 41% pour la tobramycine(Turner et Greenhalgh, 2003).

Le taux de résistance à la ceftazidime observé dans notre travail correspondant à 50%,. Par contre en tout, 40 souches d'*A. baumannii* ont été obtenues et l'évaluation de leur sensibilité aux antibiotiques a révélé une résistance majeure à la ceftazidime (92,5 %, 37/40) (Shamsizadeh *et al.*, 2017). Ce taux élevé est proche de celui trouvé précédemment par Mesli (2014), la résistance à la céftazidime et à l'aztréonam est de 93%, 97% à Tlemcen, 98% à Oran et 97%, 95% à Sidi Bel Abbes respectivement.

Nos résultats montrent que 50 % de souches sont résistantes à l'imipénème. Un taux de résistance supérieur a été trouvé en Allemagne et Vietnam en 2020, la résistance à l'imipénème était de 76% (Wareth *et al.*, 2020). La résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* est essentiellement associée à la production des carbapénèmases, de β -lactamases de classe D ou d'oxallinases (Smitranet *et al.*, 2023). Concernant la résistance à la ciprofloxacine, elle est de 50% dans notre étude. Ce taux élevé présente une différence par rapport à celui récemment observé au Maroc (91%) (Khaldi, 2016).

Nous avons constaté aussi que la résistance d'*A. baumannii* au triméthoprime/sulfaméthoxazole s'élevait à 50%, ce qui représente une augmentation significative par rapport au taux de 17% observé récemment dans l'étude de Wareth *et al.* (2020) en Allemagne et Vietnam.

Discussion

La diversité des mécanismes de résistance développés par cette espèce est impressionnante. 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 1990, date de l'émergence des souches hyperproductrices de céphalosporinases, les carbapénèmes représentent les antibiotiques de référence utilisés dans le traitement des infections à *Acinetobacter* (Mesli, 2014).

En raison de l'augmentation des bactéries multi-résistantes, il y a une augmentation de l'utilisation de la colistine comme une option de traitement de dernier recours pour les infections causées par *A. baumannii* (Balaji *et al.*, 2011). Dans notre étude, la colistine a montré une forte activité contre 87.5 % d'*A. baumannii* avec une valeur inférieure à 0,5 µg/ml. Nos résultats sont similaires à ceux de Al-Sweih *et al.* (2011), qui ont trouvé une résistance de 88% contre la colistine chez *A. baumannii*.

Selon une étude de Shabbanet *al.* (2020), la moitié des souches isolées (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*) présentant une résistance à la colistine proviennent du prélèvement urinaire, ces résultats sont proches de notre résultat, car la souche isolée, qui est résistante à la colistine, provient de l'appareil urinaire également. Cependant, Qureshi *et al.* (2015) a montré que l'utilisation croissante de la colistine a conduit à l'émergence de souches *A. baumannii* résistantes à cet antibiotique.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La santé humaine est confrontée à l'un des problèmes les plus importants : la résistance aux antibiotiques. Cette résistance est particulièrement alarmante chez les BGNnF dans les environnements hospitaliers, notamment l'espèce *Acinetobacter baumannii*, qui représente un problème thérapeutique majeur ces dernières années.

Selon les résultats de cette étude, l'analyse bactériologique des prélèvements cliniques provenant des divers services des hôpitaux : CHU de Tlemcen ; l'hôpital de Beni Saf et l'hôpital d'Ain Témouchent a révélé la présence d'*Acinetobacter baumannii*, notamment dans le service de réanimation à Tlemcen qui favorise l'émergence de ces souches multirésistantes.

De plus, cette étude révèle une augmentation de la fréquence et de la résistance des souches d'*A.baumannii*, ce qui représente un défi pour la prise en charge thérapeutique. Pour résoudre ce problème, il est nécessaire de contrôler l'environnement hospitalier, ajuster l'antibiothérapie pour chaque patient en se basant sur les résultats de l'antibiogramme et d'optimiser l'utilisation des antibiotiques à l'hôpital.

Face à cette situation préoccupante qui restreint considérablement les options thérapeutiques et accroît le risque de l'inefficacité des traitements, il est urgent de rationaliser l'utilisation des antibiotiques et d'améliorer les pratiques d'hygiène. Il est essentiel de mettre en œuvre une stratégie préventive fondée principalement sur la surveillance épidémiologique et la gestion des soins médicaux.

Conclusion et perspectives

En perspectives, les résultats obtenus au cours de notre étude restent préliminaires et méritent d'être complétés par :

- Élargissement de la période d'étude afin d'avoir des résultats représentatifs et significatifs, où sera pris en compte un nombre plus considérable d'*A. baumannii*.
- Réalisation d'une étude multicentrique pour obtenir des résultats généralisables et pour évaluer le profil de résistance aux antibiotiques chez *A. baumannii*.

Il sera intéressant aussi :

- ✓ De développer des stratégies visant à prévenir les infections causées par *A.baumannii* en Algérie.
- ✓ De créer une base de données exhaustive regroupant toutes les informations relatives aux souches d'*Acinetobacter baumannii* algériennes, afin de les utiliser en cas d'épidémies.
- ✓ D'évaluer les autres possibilités thérapeutiques de traitements des infections à *A.baumannii*, en valorisant d'autres molécules naturelles tel que les huiles essentielles.
- ✓ Exploiter les techniques de la biologie moléculaire pour étudier *Acinetobacter baumannii* et ces gènes de résistance.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Abdi, S. N., Ghotaslou, R., Ganbarov, K., Mobed, A., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., & Kafil, H. S. (2020). *Acinetobacter baumannii* efflux pumps and antibiotic resistance. *Infection and drug resistance*, 423-434.
2. Abushaheen, M. A., Muzaheed, null, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month: DM*, 66(6), 100971. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
3. Aiche, N. (2022). *Bactériémies au CHU de Tizi-Ouzou : Aspect bactériologique et résistance aux antibiotiques*.
4. Akrong, G. (2021). *Analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique in vitro et in vivo de l'impact de la taille de l'inoculum d'Acinetobacter baumannii vis-à-vis de la polymyxine B* [PhD Thesis]. Université de Poitiers.
5. Al-Kadmy, I. M., Ibrahim, S. A., Al-Saryi, N., Aziz, S. N., Besinis, A., & Hetta, H. F. (2020). Prevalence of genes involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* : First report from Iraq. *Microbial Drug Resistance*, 26(6), 616-622.
6. Almasaudi, S. B. (2018). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens : Epidemiology and resistance features. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(3), 586-596. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.009>
7. Alouane, T. (2022). *Analyse bioinformatique de l'organisation structurale et fonctionnelle des génomes de deux micro-organismes pathogènes, la bactérie opportuniste Acinetobacter baumannii et le champignon Fusarium graminearum* [PhD Thesis].
8. Al-Sweih, N. A., Al-Hubail, M. A., & Rotimi, V. O. (2011). Emergence of Tigecycline and Colistin Resistance in *Acinetobacter* Species Isolated from Patients in Kuwait Hospitals. *Journal of Chemotherapy*, 23(1), 13-16. <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.1.13>
9. Álvarez-Pérez, S., Lievens, B., Jacquemyn, H., & Herrera, C. M. (2013). *Acinetobacter nectaris* sp. Nov. And *Acinetobacter boissieri* sp. Nov., isolated from floral nectar of wild Mediterranean insect-pollinated plants. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 63(Pt_4), 1532-1539. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.043489-0>

Références bibliographiques

10. Amsler, E., & Soria, A. (2017). Allergies aux bêta-lactamines. *La Revue de Médecine Interne*, 38(11), 737-748. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.020>
11. Antunes, L., Visca, P., & Towner, K. J. (2014). *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*, 71(3), 292-301.
12. Asbel, L. E., & Levison, M. E. (2000). CEPHALOSPORINS, CARBAPENEMS, AND MONOBACTAMS. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(2), 435-447. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70256-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70256-7)
13. 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*, 11, 1249-1260. <https://doi.org/10.2147/IDR.S166750>
14. Balaji, V., Jeremiah, S., & Baliga, P. (2011). Polymyxins: Antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 29(3), 230-242. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.83905>
15. Baranzelli, A., Wallyn, F., & Nseir, S. (2013). Infections bronchopulmonaires à *Stenotrophomonas maltophilia* et à *Acinetobacter baumannii*. *Revue de Pneumologie Clinique*, 69(5), 250-259. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.02.005>
16. 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>
17. Becker, B., & Cooper, M. A. (2013). Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chemical Biology*, 8(1), 105-115. <https://doi.org/10.1021/cb3005116>
18. Bergogne-Bérézin, E., Joly-Guillou, M. L., & Vieu, J. F. (1987). Epidemiology of nosocomial infections due to *Acinetobacter calcoaceticus*. *Journal of Hospital Infection*, 10(2), 105-113. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(87\)90135-6](https://doi.org/10.1016/0195-6701(87)90135-6)
19. Bergogne-Bérézin, E., & Towner, K. J. (1996). *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *CLIN. MICROBIOL. REV.*, 9, 18.
20. Boone, R. L., Whitehead, B., Avery, T. M., Lu, J., Francis, J. D., Guevara, M. A., Moore, R. E., Chambers, S. A., Doster, R. S., Manning, S. D., Townsend, S. D., Dent, L., Marshall, D., Gaddy, J. A., & Damo, S. M. (2021). Analysis of virulence phenotypes and

Références bibliographiques

- antibiotic resistance in clinical strains of *Acinetobacter baumannii* isolated in Nashville, Tennessee. *BMC Microbiology*, 21(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02082-1>
21. Bouvet, P. J. M., & Grimont, P. A. D. (1987). Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur / Microbiologie*, 138(5), 569-578. [https://doi.org/10.1016/0769-2609\(87\)90042-1](https://doi.org/10.1016/0769-2609(87)90042-1)
22. Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
23. 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>
24. Buxeraud, J., & Faure, S. (2016). Les bêtalactamines. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.001>
25. Cavallo, J.-D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., & Garrabé, E. (2004). Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*, 1(3), 129-202. <https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.03.003>
26. Chaabane, A., Aouam, K., Boughattas, N. A., & Chakroun, M. (2009). Allergie aux bêtalactamines: Mythe et réalités. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 39(5), 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.09.011>
27. Charles, P.-E., Dargent, A., & Andreu, P. (2017). Nouvelles molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive réanimation pour le tédizolide, la ceftaroline et le ceftobiprole ? *Médecine Intensive Réanimation*. <https://doi.org/10.1007/s13546-017-1271-2>
28. Chaussade, H., Sunder, S., Bernard, L., Coloby, P., Guy, L., Karsenty, G., Bastide, C., & Bruyère, F. (2013). [Antibiotic treatments in urology]. *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie*, 23(15), 1327-1341. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.09.001>
29. Choi, C. H., Lee, J. S., Lee, Y. C., Park, T. I., & Lee, J. C. (2008). *Acinetobacter baumannii* invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiology*, 8(1), 216. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-216>
30. Cisneros, J. M., & Rodríguez-Baño, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical*

Références bibliographiques

Microbiology and Infection, 8(11), 687-693. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00487.x>

31. Cosgaya, C., Mari-Almirall, M., Van Assche, A., Fernández-Orth, D., Mosqueda, N., Telli, M., Huys, G., Higgins, P. G., Seifert, H., Lievens, B., Roca, I., & Vila, J. (2016). *Acinetobacter dijkschoorniae* sp. Nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66(10), 4105-4111. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001318>

32. Cress, B. F., Englaender, J. A., He, W., Kasper, D., Linhardt, R. J., & Koffas, M. A. G. (2014). Masquerading microbial pathogens: Capsular polysaccharides mimic host-tissue molecules. *FEMS Microbiology Reviews*, 38(4), 660-697. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12056>

33. Dardel, F. (2007, mars 10). *Aminoglycoside central scaffold*. wikipedia.org.fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Aminoside.svg#filelinks

34. de Breij, A., Dijkshoorn, L., Legendijk, E., van der Meer, J., Koster, A., Bloemberg, G., Wolterbeek, R., van den Broek, P., & Nibbering, P. (2010). Do Biofilm Formation and Interactions with Human Cells Explain the Clinical Success of *Acinetobacter baumannii*? *PLoS ONE*, 5(5), e10732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010732>

35. Decré, D. (2012a). *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(441), 43-52. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71412-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71412-0)

36. Delbos, V. (2012). Manifestations cliniques et traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(441), 59-65. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71414-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71414-4)

37. Delgado Naranjo, J., Villate Navarro, J. I., Sota Busselo, M., Martínez Ruíz, A., Hernández Hernández, J. M., Torres Garmendia, M. P., & Urcelay López, M. I. (2013). Control of a Clonal Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Hospital of the Basque Country after the Introduction of Environmental Cleaning Led by the Systematic Sampling from Environmental Objects. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2013, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/582831>

38. Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 5(12), Article

Références bibliographiques

12. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
39. 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), 16910.
40. Doumbia, A. (2022). *ETUDE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES ESPECES DE «Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter baumannii» ISOLEES DE JANVIER 2020 A DECEMBRE 2020 DANS UN LABORATOIRE PRIVEE A BAMAKO (SUR UNE PERIODE DE 12 MOIS)* [PhD Thesis]. USTTB.
41. Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 160-201. <https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09>
42. El-Gamal, M. I., Brahim, I., Hisham, N., Aladdin, R., Mohammed, H., & Bahaaeldin, A. (2017). Recent updates of carbapenem antibiotics. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 131, 185-195. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.022>
43. Elouennass, M., Bajou, T., Lemnouer, A. H., Foissaud, V., Hervé, V., & Baaj, A. J. (2003). *Acinetobacter baumannii* : Étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 33(7), 361-364. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(03\)00205-1](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(03)00205-1)
44. Ezaitouni, F., Rhou, H., Benamar, L., Ouzeddoun, N., Bayahya, R., & Balafrej, L. (1999). *Rein et aminosides*. 77(1).
45. Eze, E. C., Chenia, H. Y., & Zowalaty, M. E. E. (2018). *Acinetobacter baumannii* biofilms : Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infection and Drug Resistance*, 11, 2277-2299. <https://doi.org/10.2147/IDR.S169894>
46. Garnacho-Montero, J., & Timsit, J.-F. (2019). Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Current opinion in infectious diseases*, 32(1), 69-76.
47. Gonzalez-Avila, L. U., Loyola-Cruz, M. A., Hernández-Cortez, C., Bello-López, J. M., & Castro-Escarpulli, G. (2021). Colistin Resistance in *Aeromonas* spp. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5974. <https://doi.org/10.3390/ijms22115974>
48. Gordon, N. C., & Wareham, D. W. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* : Mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(3), 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024>

Références bibliographiques

49. Hall, B. G., & Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 1050-1051. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
50. Hancock, R. E. (1997). Peptide antibiotics. *The Lancet*, 349(9049), 418-422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)80051-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)80051-7)
51. Hasan, T., Choi, C. H., & Oh, M. H. (2015). Genes Involved in the Biosynthesis and Transport of Acinetobactin in *Acinetobacter baumannii*. *Genomics & Informatics*, 13(1), 2-6. <https://doi.org/10.5808/GI.2015.13.1.2>
52. Héritier, C., Poirel, L., Lambert, T., & Nordmann, P. (2005). Contribution of Acquired Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinases to Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(8), 3198-3202. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005>
53. Hidri, N. (2012). Identification d'*Acinetobacter* spp. Au laboratoire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(441), 37-42. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71411-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71411-9)
54. Hood, M. I. (2012). *Mechanisms of antibiotic resistance and pathogenesis in Acinetobacter baumannii*. Vanderbilt University.
55. Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243-250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
56. Ibrahim, S., Al-Saryi, N., Al-Kadmy, I. M. S., & Aziz, S. N. (2021). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Molecular Biology Reports*, 48(10), 6987-6998. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>
57. Jantusch, B. A. (2003). Peripheral Brain. *Pediatrics In Review*, 24(4), 128-136. <https://doi.org/10.1542/pir.24.4.128>
58. Jouybari, M. A., Ahanjan, M., Mirzaei, B., & Goli, H. R. (2021). Role of aminoglycoside-modifying enzymes and 16S rRNA methylase (ArmA) in resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates against aminoglycosides. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54.
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>

Références bibliographiques

60. Juni, E. (2015). Acinetobacter. In *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (p. 1-26). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118960608.gbm01203>
61. Keshavarz-Hedayati, S., Shapouri, R., Habibollah-Pourzereshki, N., Bigverdi, R., & Peymani, A. (2019). Molecular Investigation of Resistance to Disinfectants in Acinetobacter Baumannii Isolates Collected From Qazvin Hospitals, Iran (2017). *Journal of Inflammatory Diseases*, 23(1), 2-13. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.1.2>
62. Khaldi, H. (2016). *Epidémiologie de l'infection à Acinetobacter baumannii au CHU de Marrakech* [Doctorat]. Caddi Ayyad.
63. Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), 423-435. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>
64. Kornelsen, V., & Kumar, A. (2021). Update on multidrug resistance efflux pumps in Acinetobacter spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(7), e00514-21.
65. Kudo, F., & Eguchi, T. (2016). Aminoglycoside Antibiotics: New Insights into the Biosynthetic Machinery of Old Drugs. *The Chemical Record*, 16(1), 4-18. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500210>
66. Kwon, H. I., Kim, S., Oh, M. H., Na, S. H., Kim, Y. J., Jeon, Y. H., & Lee, J. C. (2017). Outer membrane protein A contributes to antimicrobial resistance of Acinetobacter baumannii through the OmpA-like domain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(11), 3012-3015.
67. Kwon, S.-O., Gho, Y. S., Lee, J. C., & Kim, S. I. (2009). Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS Microbiology Letters*, 297(2), 150-156. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01669.x>
68. Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). Acinetobacter baumannii antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*, 10(3), 373.
69. 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(Journal Article), 55-55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

Références bibliographiques

70. Lee, J.-Y., Chung, E. S., & Ko, K. S. (2017). Transition of colistin dependence into colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*, 7(1), 14216.
71. Leungtongkam, U., Thummeepak, R., Wongprachan, S., Thongsuk, P., Kitti, T., Ketwong, K., Runcharoen, C., Chantratita, N., & Sitthisak, S. (2018). Dissemination of blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58, and blaNDM-1 Genes of *Acinetobacter baumannii* Isolates from Four Tertiary Hospitals in Thailand. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 24(1), 55-62. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0248>
72. Livermore, D. M. (1995). Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557-584. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.4.557>
73. 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.
74. Marí-Almirall, M., Cosgaya, C., Higgins, P. G., Van Assche, A., Telli, M., Huys, G., Lievens, B., Seifert, H., Dijkshoorn, L., Roca, I., & Vila, J. (2017). MALDI-TOF/MS identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group revisited: Inclusion of the novel *A. seifertii* and *A. dijkshoorniae* species. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(3), 210.e1-210.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.020>
75. Martínez-Trejo, A., Ruiz-Ruiz, J. M., Gonzalez-Avila, L. U., Saldaña-Padilla, A., Hernández-Cortez, C., Loyola-Cruz, M. A., Bello-López, J. M., & Castro-Escarpulli, G. (2022). Evasion of Antimicrobial Activity in *Acinetobacter baumannii* by Target Site Modifications: An Effective Resistance Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms23126582>
76. 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>
77. Mesli, E. (2014). *Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez Acinetobacter baumannii*. Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers.
78. Monem, S., Furmanek-Blaszk, B., Łupkowska, A., Kuczyńska-Wiśnik, D., Stojowska-Swędryńska, K., & Laskowska, E. (2020). Mechanisms Protecting *Acinetobacter baumannii* against Multiple Stresses Triggered by the Host Immune Response, Antibiotics

Références bibliographiques

- and Outside-Host Environment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5498. <https://doi.org/10.3390/ijms21155498>
79. Moosavian, M., Ahmadi, K., Shoja, S., Mardaneh, J., Shahi, F., & Afzali, M. (2020). Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, Southwest Iran. *MethodsX*, 7, 101031.
80. Nemec, A., Krizova, L., Maixnerova, M., van der Reijden, T. J. K., Deschaght, P., Passet, V., Vanechoutte, M., Brisse, S., & Dijkshoorn, L. (2011). Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. Nov. (Formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. Nov. (Formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Research in Microbiology*, 162(4), 393-404. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.02.006>
81. Nemec, A., Musilek, M., Maixnerova, M., De Baere, T., van der Reijden, T. J. K., Vanechoutte, M., & Dijkshoorn, L. (2009). *Acinetobacter beijerinckii* sp. Nov. And *Acinetobacter gyllenbergii* sp. Nov., haemolytic organisms isolated from humans. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC AND EVOLUTIONARY MICROBIOLOGY*, 59(1), 118-124. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.001230-0>
82. Nemec, A., Musilek, M., Šedo, O., De Baere, T., Maixnerová, M., van der Reijden, T. J. K., Zdráhal, Z., Vanechoutte, M., & Dijkshoorn, L. (2010). *Acinetobacter bereziniae* sp. Nov. And *Acinetobacter guillouiae* sp. Nov., to accommodate *Acinetobacter* genomic species 10 and 11, respectively. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 60(4), 896-903. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.013656-0>
83. 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 ISAbal1? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), 3518-3520.
84. O'Donnell, J. A., & Gelone, S. P. (2000). FLUOROQUINOLONES. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(2), 489-513. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70260-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70260-9)
85. Olsen, I. (2015). New promising β -lactamase inhibitors for clinical use. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(7), 1303-1308. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2375-0>
86. Owens, R. C., & Ambrose, P. G. (2000). CLINICAL USE OF THE

Références bibliographiques

FLUOROQUINOLONES. *Medical Clinics of North America*, 84(6), 1447-1469.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70297-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70297-2)

87. Pailhoriès, H., Belmonte, O., Kempf, M., Lemarié, C., Cuziat, J., Quinqueneau, C., Ramont, C., Joly-Guillou, M.-L., & Eveillard, M. (2015). Diversity of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in humans, companion animals, and the environment in Reunion Island: An exploratory study. *International Journal of Infectious Diseases*, 37, 64-69.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.05.012>

88. Park, Y. K., Lee, G. H., Baek, J. Y., Chung, D. R., Peck, K. R., Song, J.-H., & Ko, K. S. (2010). A Single Clone of *Acinetobacter baumannii*, ST22, Is Responsible for High Antimicrobial Resistance Rates of *Acinetobacter* Spp. Isolates That Cause Bacteremia and Urinary Tract Infections in Korea. *Microbial Drug Resistance*, 16(2), 143-149.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0088>

89. 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>

90. Perez-Llarena, F., & Bou, G. (2009). β-Lactamase Inhibitors: The Story so Far. *Current Medicinal Chemistry*, 16(28), 3740-3765.
<https://doi.org/10.2174/092986709789104957>

91. Pfeifer, Y., Cullik, A., & Witte, W. (2010). Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(6), 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.005>

92. Qureshi, Z. A., Hittle, L. E., O'Hara, J. A., Rivera, J. I., Syed, A., Shields, R. K., Pasculle, A. W., Ernst, R. K., & Doi, Y. (2015). Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Beyond Carbapenem Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 60(9), 1295-1303.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ048>

93. Ramirez, M. S., Bonomo, R. A., & Tolmasky, M. E. (2020). Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. *Biomolecules*, 10(5), 720.

94. Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 4(3), 482.

95. Roca, I., Espinal, P., Vila-Farrés, X., & Vila, J. (2012). The *Acinetobacter baumannii* Oxymoron: Commensal Hospital Dweller Turned Pan-Drug-Resistant Menace.

Références bibliographiques

- Frontiers in Microbiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00148>
96. Rossau, R., Van Landschoot, A., Gillis, M., & De Ley, J. (1991). Taxonomy of Moraxellaceae fam. Nov., a new bacterial family to accommodate the genera Moraxella, Acinetobacter, and Psychrobacter and related organisms. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 41(2), 310-319.
97. Roy, S., Chowdhury, G., Mukhopadhyay, A. K., Dutta, S., & Basu, S. (2022). Convergence of Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in Acinetobacter baumannii Infection. *Frontiers in Medicine*, 9, 793615. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.793615>
98. Ruppé, E. (2010). Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: L'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, 12(1), 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.antib.2010.01.003>
99. Russo, T. A., Luke, N. R., Beanan, J. M., Olson, R., Sauberan, S. L., MacDonald, U., Schultz, L. W., Umland, T. C., & Campagnari, A. A. (2010). The K1 Capsular Polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* Strain 307-0294 Is a Major Virulence Factor. *Infection and Immunity*, 78(9), 3993-4000. <https://doi.org/10.1128/IAI.00366-10>
100. Sarshar, M., Behzadi, P., Scribano, D., Palamara, A. T., & Ambrosi, C. (2021). Acinetobacter baumannii: An ancient commensal with weapons of a pathogen. *Pathogens*, 10(4), 387.
101. Sawa, T., Kooguchi, K., & Moriyama, K. (2020). Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of intensive care*, 8, 1-13.
102. Sethuvel, D. P. M., Bakthavatchalam, Y. D., Karthik, M., Irulappan, M., Shrivastava, R., Periasamy, H., & Veeraraghavan, B. (2023). β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(3), 829-841. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8>
103. Shamsizadeh, Z., Nikaen, M., Nasr Esfahani, B., Mirhoseini, S. H., Hatamzadeh, M., & Hassanzadeh, A. (2017). Detection of antibiotic resistant Acinetobacter baumannii in various hospital environments: Potential sources for transmission of Acinetobacter infections. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 22(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0653-4>
104. Short, F. L., Liu, Q., Shah, B., Clift, H. E., Naidu, V., Li, L., Prity, F. T., Mabbutt,

Références bibliographiques

- B. C., Hassan, K. A., & Paulsen, I. T. (2021). The *Acinetobacter baumannii* disinfectant resistance protein, AmvA, is a spermidine and spermine efflux pump. *Communications Biology*, 4(1), 1114.
105. Sileem, A. E., Said, A. M., & Meleha, M. S. (2017). *Acinetobacter baumannii* in ICU patients: A prospective study highlighting their incidence, antibiotic sensitivity pattern and impact on ICU stay and mortality. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 66(4), 693-698. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2017.01.003>
106. Tahbaz, S. V., Azimi, L., & Lari, A. R. (2019). Characterization of aminoglycoside resistance mechanisms in *Acinetobacter Baumannii* isolates from burn wound colonization. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 32(2), 115.
107. Tehrani, K. H. M. E., & Martin, N. I. (2018). β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: An update. *MedChemComm*, 9(9), 1439-1456. <https://doi.org/10.1039/C8MD00342D>
108. Tipton, K. A., Chin, C.-Y., Farokhyfar, M., Weiss, D. S., & Rather, P. N. (2018). Role of capsule in resistance to disinfectants, host antimicrobials, and desiccation in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12), e01188-18.
109. Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019a). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3472-3500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
110. Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019b). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3472-3500.
111. Touré, A. M. (2022). *Etude de la résistance aux antibiotiques des bacilles à gram négatifs non fermentaires dans un laboratoire privé d'analyses biomédicales à Bamako* [PhD Thesis]. USTTB.
112. Turner, P. J., & Greenhalgh, J. M. (2003). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000. *Clinical Microbiology and Infection*, 9(6), 563-567. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00591.x>
113. Unal, S., & Garcia-Rodriguez, J. A. (2005). Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Isolated in the

Références bibliographiques

- MYSTIC Program, 2002–2004. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 53(4), 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.002>
114. Uwingabiye, J., Frikh, M., Lemnouer, A., Bssaibis, F., Belefquih, B., Maleb, A., Dahraoui, S., Belyamani, L., Bait, A., Haimeur, C., Louzi, L., Ibrahmi, A., & Elouennass, M. (2016). Acinetobacter infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance : Comparative study of intensive care units versus other hospital units. *Pan African Medical Journal*, 23. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.191.7915>
115. van der Kolk, J. H., Endimiani, A., Graubner, C., Gerber, V., & Perreten, V. (2019). Acinetobacter in veterinary medicine, with an emphasis on Acinetobacter baumannii. *Journal of global antimicrobial resistance*, 16, 59-71.
116. Van Looveren, M., & Goossens, H. (2004). Antimicrobial resistance of Acinetobacter spp. In Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 10(8), 684-704. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00942.x>
117. Vázquez-López, R., Solano-Gálvez, S. G., Juárez Vignon-Whaley, J. J., Abello Vaamonde, J. A., Padró Alonzo, L. A., Rivera Reséndiz, A., Muleiro Álvarez, M., Vega López, E. N., Franyuti-Kelly, G., & Álvarez-Hernández, D. A. (2020). Acinetobacter baumannii resistance : A real challenge for clinicians. *Antibiotics*, 9(4), 205.
118. Venisse, N., & Boulamery, A. (2011). Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. *Thérapies*, 66(1), 39-44. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011001>
119. Villacís, J. E., Bovera, M., Romero-Alvarez, D., Cornejo, F., Albán, V., Trueba, G., Dorn, H. F., & Reyes, J. A. (2019). NDM-1 carbapenemase in Acinetobacter baumannii sequence type 32 in Ecuador. *New Microbes and New Infections*, 29, 100526. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100526>
120. Wareth, G., Linde, J., Hammer, P., Nguyen, N. H., Nguyen, T. N. M., Splettstoesser, W. D., Makarewicz, O., Neubauer, H., Sprague, L. D., & Pletz, M. W. (2020). Phenotypic and WGS-derived antimicrobial resistance profiles of clinical and non-clinical Acinetobacter baumannii isolates from Germany and Vietnam. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(4), 106127. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106127>

Références bibliographiques

121. 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>
122. Whiteway, C., Valcek, A., Philippe, C., Strazisar, M., De Pooter, T., Mateus, I., Breine, A., & Van der Henst, C. (2022). Scarless excision of an insertion sequence restores capsule production and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *The ISME journal*, *16*(5), 1473-1477.
123. Wright, A. J., & Wilkowske, C. J. (1983). The penicillins. *Mayo Clinic Proceedings*, *58*(1), 21-32.
124. Yuson, C. L., Katelaris, C. H., & Smith, W. B. (2018). Cephalosporin allergy label is misleading. *Australian Prescriber*, *41*(2), 37-41. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.008>
125. Zhanel, G. G., Johanson, C., Embil, J. M., Noreddin, A., Gin, A., Vercaigne, L., & Hoban, D. J. (2005). Ertapenem: Review of a new carbapenem. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *3*(1), 23-39. <https://doi.org/10.1586/14787210.3.1.23>
126. Zhao, Y., Hu, K., Zhang, J., Guo, Y., Fan, X., Wang, Y., Mensah, S. D., & Zhang, X. (2019). Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in ICU of the eastern Heilongjiang Province, China. *BMC Infectious Diseases*, *19*, 1-7.
127. Zhu, Y., Lu, J., Han, M.-L., Jiang, X., Azad, M. A., Patil, N. A., Lin, Y.-W., Zhao, J., Hu, Y., & Yu, H. H. (2020). Polymyxins bind to the cell surface of unculturable *Acinetobacter baumannii* and cause unique dependent resistance. *Advanced Science*, *7*(15), 2000704.

Annexes

Annexes

Annexe 1. Les données cliniques recueillies comprenaient : le sexe et l'âge du patient, la durée d'hospitalisation et l'antibiothérapie reçue

Les données cliniques	Le code du patient
Femme Age: 24 ans Antibiothérapie: Flagyl, Fortum	R1
Homme Age: 47 ans Antibiothérapie: Tienam(3jours), Colimycine(6jours), Aprofort, Vancomycine	R2
Femme Age: 52 ans Durée d'hospitalisation: 1 mois Antibiothérapie: Fortum(8jours), Ciprolon(8jours), Fluconazol(5jours), (Gentamycine+Tienam+Claforan)	R3
Homme Age: 42 ans	R4
Enfant Age: 5 ans	R5
Femme Age: 52 ans	R6
Homme Age: 39 ans	R7
Femme Age: 52 ans	R8
	R9
Homme Age: 21 ans Durée d'hospitalisation: 4jours Antibiothérapie: Claforan+Flagyl+Gentamycine (5jours pas plus)	R11

Annexes

Claforan+Ciproton+Flagyl (7jours)	
Homme Age: 48 ans Durée d'hospitalisation: 7jours	R12
Homme Age: 33 ans Durée d'hospitalisation: 9jours	R13
Homme Age: 53ans	CH1
Homme Age: 49 ans	CH3
Homme Age: 47 ans	CH4
Homme Age: 60 ans	CH5
	CH6
Homme Age: 35 ans	CH8
Femme	CH15
Femme	CH16
Homme Age: 39 ans	CH17
Homme Age: 31 ans	CH18
Homme	CH19
Homme Age: 84 ans Durée d'hospitalisation: 15 jours	C1
	C2
Homme Age: 70 ans Durée d'hospitalisation: 2 jours	C3
	C4

Annexes

<p>Homme Age:85 ans Durée d'hospitalisation:5 jours</p>	C5
<p>Homme Age: 30 ans Durée d'hospitalisation:8 jours</p>	I1
<p>Homme Age: 64 ans Durée d'hospitalisation:6 jours</p>	C7
<p>Homme Age:83 ans Durée d'hospitalisation:8 jours</p>	C8
	C10
<p>Homme Age:65 ans Durée d'hospitalisation:8 jours Antibiothérapie: Flagyl, Claforan, Ciprolon</p>	B6
	B7
	B8
<p>Homme Age : 35 ans Durée d'hospitalisation:20 jours Antibiothérapie: Tienam Imipenem+Cilastatine(2g chaque 6 heures)</p>	Ré1
	Ré2
	Ré3
	Ré5
	Ré6
	Ré7
	Ré8
<p>Femme Age:84 ans Durée d'hospitalisation:2 jours</p>	Ré4

Annexes

Annexe 2. Les données cliniques recueillies comprenaient : les services hospitaliers, les types de prélèvements, les codes de prélèvements

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 13/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	R1
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	R2
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	R3
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	R4
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	R5
Hôpital: CHU de Tlemcen, Prélèvement le 14/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Réanimation	Urine de la sonde urinaire	R6
Réanimation	Urine de la sonde urinaire	R7
Réanimation	Poignée du lit	R8
Réanimation	Poignée de la porte	R9
Réanimation	Couloire	R10

Annexes

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 19/03/2023

Service	Type de prélèvement	Code
Réanimation	Tube de la sonde urinaire	R11
Réanimation	Tube de la sonde urinaire	R12
Réanimation	Tube de la sonde urinaire	R13
Réanimation	Mains D'infermière	R14
Réanimation	Mains D'infermière	R15
Réanimation	Mains D'infermière	R16

Annexes

Prélèvement d'hôpital CHU de Tlemcen, le 26/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Chirurgie	Plaie	CH1
Chirurgie	Couloire	CH2
Chirurgie	Plaie	CH3
Chirurgie	Plaie	CH4
Chirurgie	Plaie	CH5
Chirurgie	Voie central	CH6
Chirurgie	Table	CH7
Chirurgie	Plaie	CH8
Chirurgie	Poignée du lit	CH9
Chirurgie	Table	CH10
Chirurgie	Poignée de la porte	CH11
Chirurgie	Table	CH12
Chirurgie	Lit	CH13
Chirurgie	Poignée de la porte	CH14
Chirurgie	Voie central	CH15
Chirurgie	Voie central	CH16
Chirurgie	Tube de la sonde urinaire	CH17
Chirurgie	Tube de la sonde urinaire	CH18
Chirurgie	Plaie	CH19
Chirurgie	Poignée de la porte	CH20

Annexes

Prélèvement d'hôpital 19 Mars 1962 de Béni Saf, le 13/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Chirurgie	Écouvillonnage du tube de la sonde urinaire	C1
Chirurgie	Urine de la sonde urinaire	C2
Chirurgie	Écouvillonnage du tube de la sonde urinaire	C3
Chirurgie	Urine de la sonde urinaire	C4
Chirurgie	Urine de la sonde urinaire	C5
Infectiologie	Cathéter	I1
Infectiologie	Poignée de Poubelle	I2
Infectiologie	Poignée du lit	I3
Infectiologie	Mains D'infermière	I4

Prélèvement d'hôpital 19 Mars 1962 de Béni Saf, le 19/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Chirurgie	Chariot de soins	C6
Chirurgie	Urine de la sonde urinaire	C7
Chirurgie	Écouvillonnage du tube de la sonde urinaire	C8
Chirurgie	Poignée de la porte	C9
Chirurgie	Plaie	C10
Chirurgie: Bloc opératoire/ Salle 01	Chariot de soins	B1
Chirurgie: Bloc opératoire/ Salle 01	Tube de l'Appareil de Ventilation Mécanique(AVM)	B2
Chirurgie: Bloc opératoire/ Salle 02	Tube de l'AVM	B3
Urgences: Bloc opératoire	Scialytique	B4
Urgences: Bloc opératoire	Table opératoire	B5

Annexes

Prélèvement d'hôpital 19 Mars 1962 de Béni Saf, le 10/04/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Iaternité : Bloc opératoire	Scialytique	M1
Iaternité : Bloc opératoire	Socle de la table opératoire	M2
Iaternité : Bloc opératoire	Tube de l'Appareil de Ventilation Mécanique(AVM)	M3
Iaternité : Bloc opératoire	Table	M4
Iaternité : Bloc opératoire	Masque respiratoire	M5
Iaternité : Bloc opératoire	Plaque chauffante du bébé	M6
ernité : Salle d'accouchement	Chariot de soins	M7
ernité : Salle d'accouchement	Sous les deux autoclaves	M8
ernité : Salle d'accouchement	Lunettes à oxygène	M9
ernité : Salle d'accouchement	Poubelle	M10
ernité : Salle d'accouchement	Table	M11
Urgences: Bloc opératoire	Urine de la sonde urinaire	B6
Urgences: Bloc opératoire	Tube d'aspiration endo-trachéale	B7
Urgences: Bloc opératoire	Mains	B8
Urgences: Bloc opératoire	Mains D'infermièr	B9

Annexes

Prélèvement d'hôpital Dr Benzerdjeb d'Ain Témouchent, le 26/03/2023		
Service	Type de prélèvement	Code
Réanimation	Tube de l'AVM	Ré1
Réanimation	Liquide de l'humidificateur d'AVM	Ré2
Réanimation	Tube d'aspiration endo-trachéale	Ré3
Réanimation	Urine de la sonde urinaire	Ré4
Réanimation	Urine de la sonde urinaire	Ré5
Réanimation	Salive	Ré6
Réanimation	Mains	Ré7
Réanimation	Poignée du lit	Ré8

Annexes

Annexe 3. Les résultats d'identification des souches étudiées

Code	Résultat de culture	Identification	Espèce Bactériennes
R1	Négatif		
R2	Positif	Par Vitek	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
R3	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Enterobacter cloacae</i>
R4	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R5	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R6	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R7	Positif	Par Vitek	<i>Providencia stuartii</i>
R8	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R9	Négatif		
R10	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R11	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
		Non identifier	Autre bactérie
R12	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
R13	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Enterobacter cloacae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
R14	Positif	Par Vitek	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
R15	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
R16	Positif	Par Vitek	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
CH1	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
CH2	Positif		
CH3	Positif		
CH4	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
CH5	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

Annexes

		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
CH6	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
CH7	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
CH8	Positif		
CH9	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
CH10	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
CH11	Positif		
CH12	Positif	Par Vitek	<i>Pantoea spp.</i>
		Non identifier	Autre bactérie
CH13	Positif		
CH14	Positif		
CH15	Positif		
CH16	Positif		
CH17	Positif		
CH18	Positif		
CH19	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
CH20	Positif	Non identifier	Autre bactérie
CH21	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
		Non identifier	Autre bactérie
C1	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par Vitek	<i>Morganella morganii</i>
C2	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Non identifier	Autre bactérie
C3	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Enterobacter cloacae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
C4	Négatif		
C5	Positif	Par Vitek	<i>Serratia marcescens</i>
		Par les caractères	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>

Annexes

		cultureux	
C6	Positif		
C7	Positif	Par Vitek	<i>Enterobacter cloacae</i>
		Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
C8	Positif		
C9	Positif		
C10	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
I1	Négatif		
I2	Positif	Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
I3	Positif		
I4	Positif		
B1	Positif	Non identifier	Autre bactérie
B2	Positif		
B3	Positif		
B4	Positif		
B5	Positif		
B6	Négatif		
B7	Positif		
B8	Positif	Par Vitek	<i>Enterobacter cloacae</i>
B9	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
M1	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Non identifier	Autre bactérie
M2	Positif	Non identifier	Autre bactérie
M3	Négatif		
M4	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par Vitek	<i>Acinetobacter baumannii</i>
M5	Positif		
M6	Positif	Sans Vitek	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
M7	Positif	Sans Vitek	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
M8	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>

Annexes

M9	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Non identifier	Autre bactérie
M10	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
M11	Positif	Non identifier	Autre bactérie
Ré1	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Ré2	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Ré3	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>
Ré4	Positif		
Ré5	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ré6	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Ré7	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Ré8	Positif	Par les caractères cultureux	<i>Escherichia coli</i>
		Par les caractères cultureux	<i>Acinetobacter baumannii</i>

Annexes

Annexe 4. Les caractères biochimiques d'*Acinetobacter baumannii* selon le système VITEK®2 Compact

2	APPA	-	3	ADO	-	4	PyrA	-	5	IARL	-	7	dCEL	+	9	BGAL	-
10	H2S	-	11	BNAG	-	12	AGLTp	-	13	dGLU	+	14	GGT	-	15	OFF	-
17	BGLU	-	18	dMAL	-	19	dMAN	-	20	dMNE	+	21	BXYL	-	22	BAlap	-
23	ProA	-	26	LIP	-	27	PLE	-	29	TyrA	+	31	URE	-	32	dSOR	-
33	SAC	-	34	dTAG	-	35	dTRE	-	36	CIT	+	37	MNT	+	39	5KG	-
40	ILATK	+	41	AGLU	-	42	SUCT	+	43	NAGA	-	44	AGAL	-	45	PHOS	-
46	GlyA	-	47	ODC	-	48	LDC	-	53	IHISa	+	56	CMT	+	57	BGUR	-
58	O129R	+	59	GGAA	-	61	IMLTa	-	62	ELLM	-	64	ILATa	+			

Annexes

Annexe 5. Concentration, diamètres critiques et règles de lecture interprétative pour *Acinetobacterspp.* (CASFM, 2023)

Antibiotique	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diameters critiques(mm)	
		S	R	S	R
Ticarcilline	75µg	≤16	>64	≥20	<15
Ticarcilline/ac.clavulanique	75/10µg	≤16/2	>64/2	≥20	<15
Pipéracilline	100µg	≤16	>64	≥21	<18
Pipéracilline/tazobactam	100/10µg	≤16/4	>64/4	≥21	<18
Impénème	10µg	≤2	>4	≥24	<21
Méropénème	10µg	≤2	>8	≥21	<15
Ceftazidime	30µg	≤ 8	>16	≥18	<15
Céfépime	30µg	≤ 8	>16	≥18	<15
Tobramycine	10µg	≤4	>4	≥17	<17
Amikacine	30µg	≤8	>8	≥19	<19
Gentamicine	15µg(10	≤4	>4	≥17	<17
Tétracycline	30 µg	≤ 4	>4	≥15	<15
Ciprofloxacine	5µg	≤0.001	>2	≥50	<21
Lévofloxacine	5µg	≤0.5	>1	≥23	<20
Rifampicine	30µg	≤4	>16	≥19	<14
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	≤2	>4	≥14	<11

ملخص

Acinetobacter baumannii عصيات مستديرة سلبية الغرام. غالبًا ما يكون متورطًا في عدوى المستشفيات المكتسبة، خاصة في وحدات العناية المركزة. غالبًا ما يكون علاج هذه العدوى صعبًا، بسبب مقاومتها الطبيعية والمكتسبة للعديد من المضادات الحيوية، فضلاً عن عوامل الضراوة المتعددة. يمكن تحليل العينات من عزل 72 عضية سالبة الغرام (BGN)، بما في ذلك 43 سلالة تنتمي إلى عائلة *Enterobacteriaceae* بنسبة 52.43%، بينما 35.36%، أي 29 سلالة تتوافق مع (BGNnF) (9) *Pseudomonas aeruginosa* و *Acinetobacter baumannii* 20). تم عزلهم من ثلاثة مستشفيات: المركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان (وحدة العناية المركزة والجراحة)، مستشفى بني صاف (قسم الجراحة والأمراض المعدية والطوارئ والولادة) ومستشفى عين تموشنت (وحدة العناية المركزة)، تم عزل 50% من سلالات *Acinetobacter baumannii* من في وحدة العناية المركزة، ومواقع العزل الرئيسية كانت عينات القسطرة البولية و الجروح وكذلك الأسرة والطاولات وأجهزة التهوية الميكانيكية (AVM). 60% من السلالات مقاومة للجنتاميسين، في سلالات *Acinetobacter baumannii* التي تم اختبارها بواسطة نظام VITEK®2 Compact، تكون نسب المقاومة عالية جدًا لـ Piperacillin / Tazobactam (50%)، Cefotaxime (50%)، Ceftazidime (50%)، Imipenem (50%)، Ciprofloxacin (50%) و Trimethoprim / Sulfamethoxazole بمعدل مقاومة 50% يليه الجنتاميسين (37.5%)، ومع ذلك، يظل Colistin أكثر نشاطًا بمقاومة 12.5% معدل الكلمات المفتاحية: *Acinetobacter baumannii*، عدوى المستشفيات المكتسبة، مقاومة المضادات الحيوية، تعدد المقاومة.

Résumé

Acinetobacter baumannii, une bactérie ubiquitaire et opportuniste, se présente comme un coccobacille à Gram négatif. Elle est souvent impliquée dans les infections nosocomiales, en particulier dans les unités de soins intensifs. Le traitement de ces infections est souvent difficile, à cause de leur résistance naturelle et acquise aux nombreux antibiotiques, ainsi que de leurs multiples facteurs de virulence.

L'analyse des prélèvements a permis d'isoler 72 bacilles à Gram négatif (BGN) dont 43 souches appartenant à la famille des entérobactéries avec un taux de 52,43%, tandis que 35,36% c'est-à-dire 29 souches correspondent aux non fermentants (BGNnF) (9 *Pseudomonas aeruginosa* et 20 *Acinetobacter baumannii*). Ils ont été isolés à partir de trois hôpitaux : CHU de Tlemcen (service de réanimation et de chirurgie), l'hôpital de Beni Saf (service de chirurgie, d'infectiologie, des urgences et de maternité) et l'hôpital d'Ain Témouchent (service de réanimation), 50% des souches d'*Acinetobacter baumannii* sont isolées à partir du service de réanimation, les principaux sites d'isolement sont les prélèvements des sondes urinaires et des plaies ainsi que les lits, les tables et les appareils de ventilation mécanique (AVM).

60% des souches sont résistantes au gentamycine, Dans les souches d'*Acinetobacter baumannii* testées par le système VITEK®2 Compact, les pourcentages de résistance sont très élevés pour la Pipéracilline/Tazobactam (50%), Céfotaxime (50%), Ceftazidime (50%), Imipénème (50%), Ciprofloxacine (50%) et pour Triméthoprime/Sulfaméthoxazole avec un taux de résistance de 50% suivi par la gentamycine (37,5%), Cependant, la Colistine reste plus active avec un taux de résistance de 12,5%

Mots-clés: *Acinetobacter baumannii*, Infections nosocomiales, résistance aux antibiotiques, multirésistance.

Abstract

Acinetobacter baumannii is a Gram-negative coccobacillus that is both ubiquitous and opportunistic. It is known to be involved in nosocomial infections, with a particular prevalence in intensive care units. The treatment of these infections is often difficult, due to their natural and acquired resistance to many antibiotics, and their multiple virulence factors.

The analysis of the samples made it possible to isolate 72 Gram-negative bacilli (BGN) including 43 strains belonging to the *Enterobacteriaceae* family with a rate of 52.43%, while 35.36% that is to say ie 29 strains correspond to non-fermenting (BGNnF) (9 *Pseudomonas aeruginosa* and 20 *Acinetobacter baumannii*). They were isolated from three hospitals: UHC (university hospital center) of Tlemcen (intensive care and surgery unit), Beni Saf hospital (surgery, infectiology, emergency and maternity unit) and Ain Témouchent hospital (intensive care unit). 50% of *Acinetobacter baumannii* strains are isolated from the intensive care unit, the main sites of isolation being urinary catheter and wound swabs, as well as beds, tables and mechanical ventilation devices (MVA).

60% of strains are resistant to gentamycin, In *Acinetobacter baumannii* strains tested by the VITEK®2 Compact system, the percentages of resistance are very high for Piperacillin/Tazobactam (50%), Cefotaxime (50%). Ceftazidime (50%), Imipenem (50%), Ciprofloxacin (50%) and for Trimethoprim/Sulfamethoxazole with a resistance rate of 50% followed by Gentamycin (37.5%). However, Colistin remains more active with a resistance rate of 12.5%.

Keywords : *Acinetobacter baumannii*, nosocomials infections, antibiotics resistance, multiresistance.