كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2023 Thèse N° 196

# *Acinetobacter baumannii* en réanimation : épidémiologie actuelle et résistance aux antibiotiques

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 /05 /2023

PAR

**M^lle^. Maha MAZLANI**

Née Le 02 Avril 1996

## POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Acinetobacter *baumannii* – Réanimation – épidémiologie – résistance aux antibiotiques

## JURY

| | | |
|---|---|---|
| M. | S. ZOUHAIR<br>Professeur de Microbiologie-Virologie | PRESIDENT |
| M. | Y. EL KAMOUNI<br>Professeur de Microbiologie-Virologie | RAPPORTEUR |
| Mme. | L. ARSALANE<br>Professeur de Microbiologie-Virologie | JUGES |
| M. | A. BELHADJ<br>Professeur agrégé d'Anesthésie-réanimation | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَـٰنِ الرَّحِيمِ

فَتَبَسَّمَ ضَاحِكًا مِّن قَوْلِهَا وَقَالَ

رَبِّ أَوْزِعْنِيٓ أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
ٱلَّتِيٓ أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ ٱلصَّالِحِينَ

(سورة النمل - الآية 19)

# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,*
*Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*
*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
*Les médecins seront mes frères.*
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.*
*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

***Déclaration Genève, 1948***

# *LISTE DES PROFESSEURS*

# UNIVERSITE CADI AYYAD

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
# MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

## ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

## LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

| N° | Nom et Prénom | Cadre | Spécialité |
|---|---|---|---|
| 01 | BOUSKRAOUI Mohammed | P.E.S | Pédiatrie |
| 02 | CHOULLI Mohamed Khaled | P.E.S | Neuro pharmacologie |
| 03 | KHATOURI Ali | P.E.S | Cardiologie |
| 04 | NIAMANE Radouane | P.E.S | Rhumatologie |
| 05 | AIT BENALI Said | P.E.S | Neurochirurgie |
| 06 | KRATI Khadija | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 07 | SOUMMANI Abderraouf | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 08 | RAJI Abdelaziz | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 09 | KISSANI Najib | P.E.S | Neurologie |
| 10 | SARF Ismail | P.E.S | Urologie |
| 11 | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | P.E.S | Ophtalmologie |
| 12 | AMAL Said | P.E.S | Dermatologie |
| 13 | ESSAADOUNI Lamiaa | P.E.S | Médecine interne |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14 | MANSOURI Nadia | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 15 | MOUTAJ Redouane | P.E.S | Parasitologie |
| 16 | AMMAR Haddou | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 17 | ZOUHAIR Said | P.E.S | Microbiologie |
| 18 | CHAKOUR Mohammed | P.E.S | Hématologie biologique |
| 19 | EL FEZZAZI Redouane | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 20 | YOUNOUS Said | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 21 | BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan | P.E.S | Chirurgie générale |
| 22 | ASMOUKI Hamid | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 23 | BOUMZEBRA Drissi | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 24 | CHELLAK Saliha | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 25 | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 26 | LOUZI Abdelouahed | P.E.S | Chirurgie-générale |
| 27 | AIT-SAB Imane | P.E.S | Pédiatrie |
| 28 | GHANNANE Houssine | P.E.S | Neurochirurgie |
| 29 | ABOULFALAH Abderrahim | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 30 | OULAD SAIAD Mohamed | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 31 | DAHAMI Zakaria | P.E.S | Urologie |
| 32 | EL HATTAOUI Mustapha | P.E.S | Cardiologie |
| 33 | ELFIKRI Abdelghani | P.E.S | Radiologie |
| 34 | KAMILI El Ouafi El Aouni | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 35 | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | P.E.S | Pédiatrie (Néonatologie) |
| 36 | MATRANE Aboubakr | P.E.S | Médecine nucléaire |
| 37 | AIT AMEUR Mustapha | P.E.S | Hématologie biologique |
| 38 | AMINE Mohamed | P.E.S | Epidémiologie clinique |
| 39 | EL ADIB Ahmed Rhassane | P.E.S | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 40 | MANOUDI Fatiha | P.E.S | Psychiatrie |
| 41 | CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat | P.E.S | Radiologie |
| 42 | BOURROUS Monir | P.E.S | Pédiatrie |
| 43 | ADMOU Brahim | P.E.S | Immunologie |
| 44 | TASSI Noura | P.E.S | Maladies infectieuses |
| 45 | NEJMI Hicham | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 46 | LAOUAD Inass | P.E.S | Néphrologie |
| 47 | EL HOUDZI Jamila | P.E.S | Pédiatrie |
| 48 | FOURAIJI Karima | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 49 | ARSALANE Lamiae | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 50 | BOUKHIRA Abderrahman | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 51 | KHALLOUKI Mohammed | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 52 | BSISS Mohammed Aziz | P.E.S | Biophysique |
| 53 | EL OMRANI Abdelhamid | P.E.S | Radiothérapie |
| 54 | SORAA Nabila | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 55 | KHOUCHANI Mouna | P.E.S | Radiothérapie |
| 56 | JALAL Hicham | P.E.S | Radiologie |
| 57 | OUALI IDRISSI Mariem | P.E.S | Radiologie |
| 58 | ZAHLANE Mouna | P.E.S | Médecine interne |
| 59 | BENJILALI Laila | P.E.S | Médecine interne |
| 60 | NARJIS Youssef | P.E.S | Chirurgie générale |
| 61 | RABBANI Khalid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 62 | HAJJI Ibtissam | P.E.S | Ophtalmologie |
| 63 | EL ANSARI Nawal | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 64 | ABOU EL HASSAN Taoufik | P.E.S | Anésthésie-réanimation |
| 65 | SAMLANI Zouhour | P.E.S | Gastro-entérologie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 66 | LAGHMARI Mehdi | P.E.S | Neurochirurgie |
| 67 | ABOUSSAIR Nisrine | P.E.S | Génétique |
| 68 | BENCHAMKHA Yassine | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 69 | CHAFIK Rachid | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 70 | MADHAR Si Mohamed | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 71 | EL HAOURY Hanane | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 72 | ABKARI Imad | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 73 | EL BOUIHI Mohamed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 74 | LAKMICHI Mohamed Amine | P.E.S | Urologie |
| 75 | AGHOUTANE El Mouhtadi | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 76 | HOCAR Ouafa | P.E.S | Dermatologie |
| 77 | EL KARIMI Saloua | P.E.S | Cardiologie |
| 78 | EL BOUCHTI Imane | P.E.S | Rhumatologie |
| 79 | AMRO Lamyae | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 80 | ZYANI Mohammad | P.E.S | Médecine interne |
| 81 | GHOUNDALE Omar | P.E.S | Urologie |
| 82 | QACIF Hassan | P.E.S | Médecine interne |
| 83 | BEN DRISS Laila | P.E.S | Cardiologie |
| 84 | MOUFID Kamal | P.E.S | Urologie |
| 85 | QAMOUSS Youssef | P.E.S | Anésthésie-réanimation |
| 86 | EL BARNI Rachid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 87 | KRIET Mohamed | P.E.S | Ophtalmologie |
| 88 | BOUCHENTOUF Rachid | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 89 | ABOUCHADI Abdeljalil | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 90 | BASRAOUI Dounia | P.E.S | Radiologie |
| 91 | RAIS Hanane | P.E.S | Anatomie Pathologique |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 92 | BELKHOU Ahlam | P.E.S | Rhumatologie |
| 93 | ZAOUI Sanaa | P.E.S | Pharmacologie |
| 94 | MSOUGAR Yassine | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 95 | EL MGHARI TABIB Ghizlane | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 96 | DRAISS Ghizlane | P.E.S | Pédiatrie |
| 97 | EL IDRISSI SLITINE Nadia | P.E.S | Pédiatrie |
| 98 | RADA Noureddine | P.E.S | Pédiatrie |
| 99 | BOURRAHOUAT Aicha | P.E.S | Pédiatrie |
| 100 | MOUAFFAK Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 101 | ZIADI Amra | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 102 | ANIBA Khalid | P.E.S | Neurochirurgie |
| 103 | TAZI Mohamed Illias | P.E.S | Hématologie clinique |
| 104 | ROCHDI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 105 | FADILI Wafaa | P.E.S | Néphrologie |
| 106 | ADALI Imane | P.E.S | Psychiatrie |
| 107 | ZAHLANE Kawtar | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 108 | LOUHAB Nisrine | P.E.S | Neurologie |
| 109 | HAROU Karam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 110 | BASSIR Ahlam | P.E.S | Gynécologie obstétrique |
| 111 | BOUKHANNI Lahcen | P.E.S | Gynécologie obstétrique |
| 112 | FAKHIR Bouchra | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 113 | BENHIMA Mohamed Amine | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 114 | HACHIMI Abdelhamid | P.E.S | Réanimation médicale |
| 115 | EL KHAYARI Mina | P.E.S | Réanimation médicale |
| 116 | AISSAOUI Younes | P.E.S | Anésthésie-réanimation |
| 117 | BAIZRI Hicham | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 118 | ATMANE El Mehdi | P.E.S | Radiologie |
| 119 | EL AMRANI Moulay Driss | P.E.S | Anatomie |
| 120 | BELBARAKA Rhizlane | P.E.S | Oncologie médicale |
| 121 | ALJ Soumaya | P.E.S | Radiologie |
| 122 | OUBAHA Sofia | P.E.S | Physiologie |
| 123 | EL HAOUATI Rachid | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 124 | BENALI Abdeslam | P.E.S | Psychiatrie |
| 125 | MLIHA TOUATI Mohammed | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 126 | MARGAD Omar | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 127 | KADDOURI Said | P.E.S | Médecine interne |
| 128 | ZEMRAOUI Nadir | P.E.S | Néphrologie |
| 129 | EL KHADER Ahmed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 130 | LAKOUICHMI Mohammed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 131 | DAROUASSI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 132 | BENJELLOUN HARZIMI Amine | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 133 | FAKHRI Anass | P.E.S | Histologie-embyologiecytogénétique |
| 134 | SALAMA Tarik | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 135 | CHRAA Mohamed | P.E.S | Physiologie |
| 136 | ZARROUKI Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 137 | AIT BATAHAR Salma | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 138 | ADARMOUCH Latifa | P.E.S | Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 139 | BELBACHIR Anass | P.E.S | Anatomie pathologique |
| 140 | HAZMIRI Fatima Ezzahra | P.E.S | Histologie-embyologie cytogénétique |
| 141 | EL KAMOUNI Youssef | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 142 | SERGHINI Issam | P.E.S | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 143 | EL MEZOUARI El Mostafa | P.E.S | Parasitologie mycologie |
| 144 | ABIR Badreddine | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 145 | GHAZI Mirieme | P.E.S | Rhumatologie |
| 146 | ZIDANE Moulay Abdelfettah | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 147 | LAHKIM Mohammed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 148 | MOUHSINE Abdelilah | P.E.S | Radiologie |
| 149 | TOURABI Khalid | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 150 | NADER Youssef | Pr Ag | Traumatologie-orthopédie |
| 151 | SEDDIKI Rachid | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 152 | ARABI Hafid | Pr Ag | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle |
| 153 | BELHADJ Ayoub | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 154 | BOUZERDA Abdelmajid | Pr Ag | Cardiologie |
| 155 | ARSALANE Adil | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 156 | ABDELFETTAH Youness | Pr Ag | Rééducation et réhabilitation fonctionnelle |
| 157 | REBAHI Houssam | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 158 | BENNAOUI Fatiha | Pr Ag | Pédiatrie |
| 159 | ZOUIZRA Zahira | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 160 | SEBBANI Majda | Pr Ag | Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène |
| 161 | ABDOU Abdessamad | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 162 | HAMMOUNE Nabil | Pr Ag | Radiologie |
| 163 | ESSADI Ismail | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 164 | MESSAOUDI Redouane | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 165 | ALJALIL Abdelfattah | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 166 | LAFFINTI Mahmoud Amine | Pr Ag | Psychiatrie |
| 167 | RHARRASSI Issam | Pr Ag | Anatomie-patologique |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 168 | ASSERRAJI Mohammed | Pr Ag | Néphrologie |
| 169 | JANAH Hicham | Pr Ag | Pneumo-phtisiologie |
| 170 | NASSIM SABAH Taoufik | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 171 | ELBAZ Meriem | Pr Ag | Pédiatrie |
| 172 | BELGHMAIDI Sarah | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 173 | FENANE Hicham | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 174 | GEBRATI Lhoucine | Pr Hab | Chimie |
| 175 | FDIL Naima | Pr Hab | Chimie de coordination bio-organique |
| 176 | LOQMAN Souad | Pr Hab | Microbiologie et toxicolgie environnementale |
| 7177 | BAALLAL Hassan | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 178 | BELFQUIH Hatim | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 179 | MILOUDI Mohcine | Pr Ag | Microbiologie-virologie |
| 180 | AKKA Rachid | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 181 | BABA Hicham | Pr Ag | Chirurgie générale |
| 182 | MAOUJOUD Omar | Pr Ag | Néphrologie |
| 183 | SIRBOU Rachid | Pr Ag | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| 184 | DAMI Abdallah | Pr Ag | Médecine Légale |
| 185 | AZIZ Zakaria | Pr Ag | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 186 | ELOUARDI Youssef | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 187 | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 188 | EL FAKIRI Karima | Pr Ag | Pédiatrie |
| 189 | NASSIH Houda | Pr Ag | Pédiatrie |
| 190 | LAHMINI Widad | Pr Ag | Pédiatrie |
| 191 | BENANTAR Lamia | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 192 | EL FADLI Mohammed | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 193 | AIT ERRAMI Adil | Pr Ag | Gastro-entérologie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 194 | CHETTATI Mariam | Pr Ag | Néphrologie |
| 195 | SAYAGH Sanae | Pr Ag | Hématologie |
| 196 | BOUTAKIOUTE Badr | Pr Ag | Radiologie |
| 197 | EL FILALI Oualid | Pr Ag | Chirurgie Vasculaire périphérique |
| 198 | EL- AKHIRI Mohammed | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 199 | HAJJI Fouad | Pr Ag | Urologie |
| 200 | OUMERZOUK Jawad | Pr Ag | Neurologie |
| 201 | JALLAL Hamid | Pr Ag | Cardiologie |
| 202 | ZBITOU Mohamed Anas | Pr Ag | Cardiologie |
| 203 | RAISSI Abderrahim | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 204 | BELLASRI Salah | Pr Ag | Radiologie |
| 205 | DOUIREK Fouzia | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 206 | EL HAKKOUNI Awatif | Pr Ass | Parasitologie mycologie |
| 207 | BELARBI Marouane | Pr Ass | Néphrologie |
| 208 | AMINE Abdellah | Pr Ass | Cardiologie |
| 209 | CHETOUI Abdelkhalek | Pr Ass | Cardiologie |
| 210 | WARDA Karima | Pr Ass | Microbiologie |
| 211 | EL AMIRI My Ahmed | Pr Ass | Chimie de Coordination bio-organnique |
| 212 | CHAHBI Zakaria | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 213 | MEFTAH Azzelarab | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 214 | ROUKHSI Redouane | Pr Ass | Radiologie |
| 215 | EL GAMRANI Younes | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 216 | ARROB Adil | Pr Ass | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 217 | SALLAHI Hicham | Pr Ass | Traumatologie-orthopédie |
| 218 | ACHKOUN Abdessalam | Pr Ass | Anatomie |
| 219 | DARFAOUI Mouna | Pr Ass | Radiothérapie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 220 | EL-QADIRY Rabiy | Pr Ass | Pédiatrie |
| 221 | ELJAMILI Mohammed | Pr Ass | Cardiologie |
| 222 | HAMRI Asma | Pr Ass | Chirurgie Générale |
| 223 | ELATIQI Oumkeltoum | Pr Ass | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 224 | BENZALIM Meriam | Pr Ass | Radiologie |
| 225 | ABOULMAKARIM Siham | Pr Ass | Biochimie |
| 226 | LAMRANI HANCH Asmae | Pr Ass | Microbiologie-virologie |
| 227 | HAJHOUJI Farouk | Pr Ass | Neurochirurgie |
| 228 | EL KHASSOUI Amine | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 229 | SBAAI Mohammed | Pr Ass | Parasitologie-mycologie |
| 230 | FASSI FIHRI Mohamed jawad | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 231 | BENCHAFAI Ilias | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 232 | SLIOUI Badr | Pr Ass | Radiologie |
| 233 | EL JADI Hamza | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 234 | AZAMI Mohamed Amine | Pr Ass | Anatomie pathologique |
| 235 | YAHYAOUI Hicham | Pr Ass | Hématologie |
| 236 | ABALLA Najoua | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 237 | MOUGUI Ahmed | Pr Ass | Rhumatologie |
| 238 | SAHRAOUI Houssam Eddine | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 239 | AABBASSI Bouchra | Pr Ass | Pédopsychiatrie |
| 240 | SBAI Asma | Pr Ass | Informatique |
| 241 | HAZIME Raja | Pr Ass | Immunologie |
| 242 | CHEGGOUR Mouna | Pr Ass | Biochimie |
| 243 | RHEZALI Manal | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 244 | ZOUITA Btissam | Pr Ass | Radiologie |
| 245 | MOULINE Souhail | Pr Ass | Microbiologie-virologie |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 246 | AZIZI Mounia | Pr Ass | Néphrologie |
| 247 | BENYASS Youssef | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 248 | BOUHAMIDI Ahmed | Pr Ass | Dermatologie |
| 249 | YANISSE Siham | Pr Ass | Pharmacie galénique |
| 250 | DOULHOUSNE Hassan | Pr Ass | Radiologie |
| 251 | KHALLIKANE Said | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 252 | BENAMEUR Yassir | Pr Ass | Médecine nucléaire |
| 253 | ZIRAOUI Oualid | Pr Ass | Chimie thérapeutique |
| 254 | IDALENE Malika | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 255 | LACHHAB Zineb | Pr Ass | Pharmacognosie |
| 256 | ABOUDOURIB Maryem | Pr Ass | Dermatologie |
| 257 | AHBALA Tariq | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 258 | LALAOUI Abdessamad | Pr Ass | Pédiatrie |
| 259 | ESSAFTI Meryem | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 260 | RACHIDI Hind | Pr Ass | Anatomie pathologique |
| 261 | FIKRI Oussama | Pr Ass | Pneumo-phtisiologie |
| 262 | EL HAMDAOUI Omar | Pr Ass | Toxicologie |
| 263 | EL HAJJAMI Ayoub | Pr Ass | Radiologie |
| 264 | BOUMEDIANE El Mehdi | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 265 | RAFI Sana | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 266 | JEBRANE Ilham | Pr Ass | Pharmacologie |
| 267 | LAKHDAR Youssef | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 268 | LGHABI Majida | Pr Ass | Médecine du Travail |
| 269 | AIT LHAJ El Houssaine | Pr Ass | Ophtalmologie |
| 270 | RAMRAOUI Mohammed-Es-said | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 271 | EL MOUHAFID Faisal | Pr Ass | Chirurgie générale |

LISTE ARRETEE LE 22/06/2023

# *DEDICACES*

***A ma chère mère : EL GHARAD Latifa***

*Attentive, aimable, douce, attentionnée et tendre, tu es tout pour moi, ma raison d'exister. C'est grâce à ton soutien et tes prières que je suis arrivée là où je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance, mon enfance et même l'âge adulte pour mon bonheur et ma réussite. Le fait d'être avec toi me fait oublier tous mes soucis et me permet de retrouver paix et sécurité. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance, profonde estime et mon immense amour et affection que j'éprouve pour toi. Qu'il soit l'exhaussement de tes vœux, de tes prières et le fruit des innombrables sacrifices.*

*Je prie ALLAH le tout puissant de te préserver et te donner santé, longue vie dans la paix, la joie et le bonheur. J'espère que tu es fière de ta fille. Je t'aime MAMAN !*

***A mon cher et tendre papa : MAZLANI Abdellatif***

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer la profondeur de mon respect, ma gratitude, ma reconnaissance et mon amour. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Avec toi, j'ai appris l'honnêteté, le respect et surtout le caractère sacré des études. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta sagesse, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter*

*L'homme qui m'a tout donné dans cette vie, mon cher et tendre papa.*

*Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que dieu t'accorde une longue vie. Je t'aime PAPA !*

***A ma chère sœur : MAZLANI Asma***

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Je te remercie pour toutes les fois où tu étais là pour moi, me soutenir, me conseiller et m'aimer.*

*Je remercie le bon dieu d'avoir mis à mes côtés la meilleure des sœurs, ma confidente et mon amie éternelle, que cette complicité entre nous dure à jamais. Ce travail t'est dédié, merci d'être là ! Ma sœur, je te souhaite une vie pleine de bonheur, de réussite, de joie et d'amour. Je t'aime.*

***A mon cher frère : MAZLANI Zouhair***

*Avec ces mots sincères, je voudrais te dédier ce travail pour exprimer toute l'affection que je porte à ton égard. A travers les hauts et les bas de la vie, tu as toujours été là, prêt à m'écouter et à me soutenir, même si la distance nous sépare.*

*Ta présence réconfortante a été un véritable pilier dans ma vie, et je suis extrêmement reconnaissante de t'avoir à mes côtés. Tu es une personne spéciale, dotée d'un cœur généreux et d'une âme bienveillante. Ta sagesse et tes conseils avisés ont illuminé mon chemin.*

*Je suis admirative de ton dévouement, de ta persévérance et de ton intelligence. Tu es un modèle pour moi, et je suis fier d'être ta sœur Que la vie te comble de bonheur, de succès et de réalisations. Sache que je serai toujours ta plus grande fan et que je crois en toi. Je t'aime.*

***A la mémoire de ma très chère tante : EL GHARAD Najia***

***À ma deuxième maman,***

*Tu étais bien plus qu'une tante pour moi, tu étais un modèle de bonté, de générosité et de force. Tu as laissé une empreinte indélébile dans ma vie et dans celle de tant d'autres personnes que tu as touchées. Ta sagesse, ta bienveillance et ton amour inconditionnel ont été des sources d'inspiration pour moi.*

*Tu étais toujours là pour moi, prête à m'écouter, à me soutenir et à me guider avec tes mots réconfortants. Ta présence chaleureuse et ta capacité à apaiser les peines et les préoccupations étaient un don précieux.*

*Même si tu n'es plus parmi nous, ton esprit reste vivant dans nos souvenirs et nos cœurs. Ton héritage de gentillesse, d'empathie et de compassion continue de nous guider et de nous inspirer dans nos vies quotidiennes.*

*Je tiens à te remercier pour toutes les belles leçons de vie que tu m'as enseignées, pour les moments de bonheur partagés et pour l'amour inconditionnel que tu as toujours manifesté envers nous tous.*

*Je souhaite que tu puisses reposer en paix, sachant que ton souvenir est profondément gravé dans nos cœurs et que ton impact sur nos vies est inoubliable. Ta lumière continuera de briller à travers les souvenirs que nous chérissons et les valeurs que tu nous as transmises.*

*Tu nous manques énormément et nous garderons toujours une place spéciale pour toi dans nos vies. J'espère que tu seras fière de moi. Que ton âme repose en paix et que ton amour continue d'illuminer nos vies.*

***A la mémoire de ma grand-mère maternelle BELAADOUNI Yamna***

*Ma chère grand-mère, tu étais la personne la plus spéciale dans ma vie. Tu étais un pilier de sagesse, d'amour inconditionnel et de douceur.*

*Je me souviens des moments magiques que nous avons partagés, des histoires que tu racontais avec tant de passion, des câlins réconfortants et des sourires chaleureux que tu nous offrais. Ta présence était une source infinie de réconfort et d'amour.*

*Tu as toujours été là pour moi, m'encourageant à poursuivre mes rêves, me prodiguant des conseils avisés et me montrant l'importance de l'éducation, la famille et de l'amour inconditionnel.*

*Que ton âme repose en paix. Que Dieu tout puissant t'accorde sa clémence et sa miséricorde.*

***A La mémoire de mon grand-père paternel l'hajj MAZLANI Mohamed***

*Qui a toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

***A mon cher cousin BELARBI Marouane***

*Je souhaite prendre un moment pour t'exprimer ma profonde gratitude et te remercier du fond du cœur. Tu es bien plus qu'un simple cousin pour moi, tu es un véritable 'role model'.*

*Tu es une personne remarquable, généreuse, attentionnée et toujours prête à tendre la main. Tu as toujours été là pour nous, que ce soit dans les moments de joie ou dans les périodes plus difficiles. Ta présence nous apporte un réconfort indescriptible.*

*Merci encore une fois, merci du fond du cœur pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour nous. Ton impact positif restera à jamais gravé dans nos cœurs.*

***A mon beau frère : AZOUGAGHI Tarik***

*Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers toi. Ta présence dans notre vie a apporté tant de bonheur et de positivité, et je suis vraiment reconnaissante de t'avoir comme beau-frère.*

*Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A mes chers cousins :***

***Nizar , Rhite , Yasmine , Imane , Siham, Rania , Sofia , Mehdi , Ghizlane ,Ines***

*Je souhaite prendre un moment pour vous dédier ces mots remplis d'affection et d'appréciation. Vous êtes bien plus que des cousins pour moi, vous êtes des compagnons de vie, des amis et des membres précieux de notre famille.*

***A toute la famille EL GHARAD :***

*J'aurais souhaité pouvoir mentionner chacun par son nom. Je me considère extrêmement chanceuse d'être née au sein d'une famille aussi aimante et généreuse. Je vous remercie sincèrement pour vos encouragements et votre soutien tout au long de ces années. Je suis profondément reconnaissante de l'affection sincère que vous me témoignez, et mon amour envers vous est empreint de gratitude.*

***A toute La famille MAZLANI:***

*Puisse Dieu me donner la force et le courage pour vous montrer mon respect, mon estime et mon amour envers vous. Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie professionnelle et personnelle.*

*Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts tout en vous souhaitant une vie pleine de bonheur et de santé.*

***A ma sœur de cœur : Rania MELLAK et sa famille***

*Depuis que nos chemins se sont croisés (notre 1ere année), tu as été là pour moi, m'offrant ton soutien inconditionnel, ton écoute bienveillante et ton amour sans limite. Tu m'as accueillie au sein de votre famille avec une chaleur et une générosité.*

*Chaque instant passé en ta compagnie est une source de joie, de rires et de souvenirs précieux. Nos échanges, nos soirées ensemble et nos aventures partagées ont renforcé notre lien d'amitié et ont créé des liens familiaux que je chérirai toujours.*

*Que notre amitié et notre lien familial continuent de grandir et de prospérer au fil des années. Je suis honorée d'avoir une meilleure amie comme toi, et je suis impatiente de vivre encore de nombreux moments inoubliables ensemble.*

*Aujourd'hui, je souhaite vous dédier ces mots remplis d'amour, d'appréciation et de gratitude. Avec tout mon amour, ma reconnaissance et ma tendresse.*

***A ma très chère Abir Hammou et sa famille***

*Notre amitié a débuté depuis le lycée, et voilà 11 ans déjà . Tu étais et tu resteras la sœur pour moi. Je remercie le bon Dieu d'avoir trouvé une amie qui a éclairé ma vie par sa bonté, sa gentillesse et son soutien. Tu as partagé mes hauts et mes bas, mes tristesses et mes joies, ta présence dans ma vie m'est tout simplement indispensable. Je t'aime énormément !*

***A H.Mchachti Abakhti , M.Meghraoui***

*Sans vous les études médicales n'auraient pas été les mêmes. Nos soirées, nos fous-rires et notre bonne humeur ont su faire face à toutes les épreuves imposées par ce parcours en médecine, et pour cela, merci.*

*Je sais que je pourrais toujours compter sur vous, aussi bien à l'hôpital qu'en dehors. Nous avons passé la majeure partie de notre chemin ensemble, et je sais que le meilleur reste à venir.*

*Je dédie ce travail à notre grande amitié, qui je l'espère sera éternelle.*

***A ma binôme M.Tahiri***

*A tous ces bons moments passés ensemble, à tous nos éclats de rire, à nos souvenirs. Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*
*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. J'espère t'avoir comme amie pour le reste de mes jours.*

***A mes très chères amies M.Mansouri et S.Messaoudi***

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à toutes, longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

***A mes amis et collègues : Jouba , S.boumadiane, R.Lrhazouli , M.Abouothmane , H.Eddoughri , Z.Essabri , Z.Amraoui ,N.Haidar ,N.hanna, Z.faraji, H.Jrindo , R.Chantaoui***

*On m'a toujours dit que nos amis deviennent une seconde famille que l'on voit plus souvent que la vraie à force d'être présent dans toutes les situations délicates. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : vous êtes ma seconde famille et je pense que ce lien est éternel.*
*Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et vous souhaite le meilleur dans la vie. Avec tout mon respect et toute mon affection.*

***A toutes les personnes qui, d'une quelconque manière, m'ont apporté leur amitié, leur attention, leurs encouragements, leur appui et leur assistance.***
***A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin àl'élaboration de ce travail.***

# *REMERCIEMENTS*

***À MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE JURY, LE PROFESSEUR ZOUHAIR SAID***

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

***À MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÉSE , LE PROFESSEUR EL KAMOUNI YOUSSEF***

*Un grand merci pour m'avoir donné le privilège de diriger ce travail*
*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.*
*Je vous remercie infiniment, cher Maitre, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*
*Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

***À MON MAITRE ET JUGE, LE PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE***

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulue nous accorder. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.*

***À MON MAITRE ET JUGE, LE PROFESSEUR BELHADJ AYOUB***

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre thèse. Votre modestie, votre gentillesse et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires.*
*Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profonde estime*

# *ABREVIATIONS*

# Liste des abréviations

**A.baumanii** : Acinetobacter baumannii
**ABMR** : Acinetobacter baumannii multirésistant
**ABRI** :Acinetobacter baumannii resistant à l'imipénème
**ADN** : Acide désoxyribonucléique
**AmpC** : Gène de céphalosporinase
**AK** : Amikacine
**APACHE II** : Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II
**ARN** : Acide ribonucléique
**BAP** : Biofilm-Associated Protein
**BCP** : Bromocrésol pourpre (gélose BCP Lactose)
**BLSE** : Betalactamase à spectre étendu (ou élargi)
**BMR** : Bactérie multirésistante
**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
**CAZ** : Ceftazidime
**CDC** : Centers for disease control and prevention
**CHU** : Centre hospitalier universitaire
**CIP** : Ciprofloxacine
**CLED** : Cystine lactose electrolyt deficient
CLSI : Clinical and laboratory standards institute
**CMI** : Concentration minimale inhibitrice
**CS** : Colistine
**CTX** : Céfotaxime
**C3G** : Céphalosporine de 3ème générations
**EARS** : European Antimicrobial Resistance Surveillance
**ECBU** : Examen cytobactériologique des urines
**ECDC** : European centre for disease prevention and control
**EUCAST** : European committee on antimicrobial susceptibility testing
**FDA** : Food and drug administration
**FEP** : Céfépime
**GM** : Gentamicine
**HMA** : Hôpital militaire AVICENNE
**NSPEAR** : Le réseau international pour l'étude et la prévention de la résistance aux antimicrobiens émergents
**IMP** : Imipénème
**LPS** : Lipopolysaccharides

| | |
|---|---|
| **MGG** | : May-Grunwald Giemsa |
| **PCR** | : Polymerase chain reaction |
| **PDP** | : Prélèvement distal protégé |
| **PDR** | : pandrug resistance |
| **PLP** | : Protéines liant les pénicillines |
| **R** | : Résistant |
| **S** | : Sensible |
| **SXT** | : triméthoprime+ Sulfamethoxazole Cotrimoxazole |
| **TCC** | : Ticarcilline/ Acide clavulanique |
| **TIC** | : Ticarcilline |
| **TM** | : Tobramycine |
| **TZP** | : Pipéracilline – Tazobactam |
| **XDR** | : extrensively drug resistant |

# *PLAN*

INTRODUCTION 1

MATÉRIELS, PATIENT & MÉTHODES 4
I. Matériels et patients 5
1. Type d'étude : 5
2. Lieu d'étude : 5
3. Période d'étude : 5
4. Nature des prélèvements étudiés : 5
5. Critères d'inclusion : 8
6. Critères d'exclusion : 8
7. Etude statistique : 8
II. Méthodes 8
1. La phase analytique : 8
2. La phase post analytique : 18
3. Etude des données : 19
4. Etude statistique : 19
5. Aspects éthiques : 19

RESULTATS 20
I. Epidémiologie de l'A. *baumannii* à l'Hôpital Militaire AVICENNE (HMA) entre 2017 et 2022 21
1. FREQUENCE 21
2. Evolution selon les années 21
3. Répartition des isolats d'A. *baumannii* selon le sexe 22
4. Répartition des isolats d'A. *baumannii* selon la nature des prélèvements 22
5. Répartition des isolats de l'A. *baumannii* selon les services hospitaliers 23
II. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A. *baumannii* au service de réanimation à l'Hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech entre 2017 et 2022 : 25
1. Profil de résistance (Antibiogramme) de l'espèce d'Acinetobacter *baumannii* isolée au service réanimation : 25
2. Profil de résistance de l'A. *baumannii* isolés selon les autres services 26
3. Comparaison entre les pourcentages de résistance aux antibiotiques des isolats d'A. *baumannii* dans la réanimation et les autres services : 29
4. Profil des ABRI isolés au service de réanimation HMA : 30
5. Evolution de la résistance aux antibiotiques selon les années au service de réanimation a l'hôpital militaire AVICENNE 30

DISCUSSION 32
I. A. *baumannii* : Epidémiologie et diagnostique 33
1. Historique 33
2. Classification : 35
3. Caractères phénotypiques : 35
4. Caractères génotypiques : 38
5. Caractère épidémiologique : 38

6. Les infections à A. *baumannii* : 42
7. Pouvoir pathogène et virulence 49
8. Diagnostic biologique de l'A. *baumannii* 50
9. Les antibiotiques utilisés en réanimation contre les Acinetobacter 51
10. Etude de la sensibilité aux antibiotiques : 56
11. Traitement 67
II. Discussion des résultats 68
1. Epidémiologie de l'Acinetobacter *baumannii* 68
2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A. *baumannii* à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2017 et 2022 : 72
3. Alternative et nouvelle option thérapeutique 82
III. Recommandations 83

CONCLUSION 85

ANNEXES 87

RESUMES 92

BIBLIOGRAPHIE 98

# *INTRODUCTION*

Acinetobacter *baumannii* (A. *baumannii)* est une bactérie pathogène ubiquitaire et opportuniste, à Gram négatif, non fermentante et résistante aux antibiotiques. Elle est responsable d'infections nosocomiales chez les patients hospitalisés, en particulier ceux qui sont immunodéprimés ou qui ont des comorbidités.[1]

Les infections nosocomiales (IN) ou infections hospitalières sont des infections acquises dans un établissement de soins et qui n'étaient pas présentes à l'admission, ni en incubation au moment de l'hospitalisation. Elles constituent de nos jours, un réel problème de santé publique dont l'incidence globale dans les unités des soins intensifs est de 6,9 à 19,9% des patients hospitalisés ; et varie grandement d'un secteur hospitalier à un autre aussi bien par sa fréquence que par son type. [2]

Le genre *Acinetobacter* regroupe une cinquantaine d'espèces parmi lesquelles *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* et *A. nosocomialis* qui sont des pathogènes opportunistes responsables d'infections nosocomiales sévères. Elles peuvent être responsables de pneumopathies, de bactériémies, d'infections urinaires ou de surinfections de plaies.

Les bactéries de ce genre sont des bactéries ubiquitaires, isolées de l'environnement mais aussi de la flore cutanée de l'homme. [3]

L'espèce *A. baumannii* est un coccobacille à Gram négatif qui a attiré énormément d'attention depuis 40 ans comme étant le plus important pathogène bactérien émergent.
En effet, il est passé d'une bactérie considérée comme peu pathogène et multi-sensible à la bactérie pionnière dans la multi-résistance aux antibiotiques [4][5]. Elle a une capacité importante à générer des épidémies, notamment dans les services de réanimation où elle affecte les patients les plus affaiblis.

Aussi, elle est l'un des organismes ESKAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, A. baumannii, Pseudomonas aeruginosa et Enterobacter spp.), qui constituent une menace mondiale pour la santé humaine et un défi thérapeutique en raison de l'émergence et de l'augmentation constante de la résistance .[6]

Sa prévalence n'a cessé d'augmenter ces dernières années et l'émergence récente de carbapénémases menace l'arsenal thérapeutique actuel [7].

A. *baumannii* résistante au carbapénème (CRAB) a été classé en 2018 par l'OMS comme la priorité numéro un pour la recherche et le développement d'antibiotiques, et Le carbapénème a été choisi comme marqueur de multi-résistance, car ce dernier est habituellement associée à une vaste gamme de co-résistance à d'autres classes d'antibiotiques [6,8].

Les problèmes majeurs que posent les *Acinitobacters* à ce jour sont l'augmentation de leur incidence en réanimation , leur persistance et leur multirésistance aux principales familles d'antibiotiques (pénicillines, aminosides, carbapénèmes , quinolones, etc.) [9].

Les infections à *Acinetobacter* sont synonymes de mauvaise qualité des soins, de prolongation de la durée d'hospitalisation , de l'augmentation des coûts de traitement. Elles sont également associés à un taux de morbidité et de mortalité élevés[10]. Le contrôle de sa diffusion et son éradication doivent être une priorité absolue au niveau de notre établissement.

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

L'objectif de cette étude est de déterminer à travers une étude descriptive de 6 ans (2017-2022) l'évolution du profil épidémiologique de l'*A. baumannii* isolé au service de réanimation à l'Hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech et d'évaluer les niveaux de résistance aux différents antibiotiques.

# MATÉRIELS, PATIENT & MÉTHODES

# I. Matériels et patients

## 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir des registres du laboratoire sur 169 isolats d'A. *baumannii.*

## 2. Lieu d'étude :

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

## 3. Période d'étude :

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2022.

## 4. Nature des prélèvements étudiés :

Les différents types de prélèvements biologiques sont recueillis selon les techniques standards, ont été adressés par le service de réanimation de l'hôpital.

Dès la réception des prélèvements, la conformité flacon-demande a été contrôlée (étanchéité du flacon, nom prénom du patient, service demandeur, médecin prescripteur...).

Les prélèvements concernés par l'étude étaient :

- **Broncho-pulmonaires** :
  - liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) : Le lavage broncho-alvéolaire (ou LBA) est une méthode peu invasive d'aide au diagnostic médical, consistant à injecter

dans les bronches et les alvéoles pulmonaires une solution de liquide physiologique stérile à 37 °C, ou un agent mucolytique.

On récupère ensuite ce liquide ce qui permet d'effectuer certains examens à la recherche d'infections ou d'autres pathologies. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) permet d'échantillonner l'espace alvéolaire.

Ce dernier peut abriter des cellules immunes et inflammatoires, des cytokines, des enzymes, ou encore des agents infectieux et environnementaux.

Il apporte par son étude des populations cellulaires, des renseignements intéressants pour le diagnostic et la surveillance d'un certain nombre d'affections respiratoires diffuses (sarcoïdose, fibrose pulmonaire, pneumopathie nosocomiale) .[12]

- Prélèvements distaux protégés (PDP) : prélèvement des sécrétions pulmonaires à l'aveugle ou guidé par fibroscopie ; il est un outil permettant le diagnostic des pneumopathies nosocomiales chez le patient ventilé. [13]
- les examens cytobactériologiques des expectorations (ECBE) / examen cytobactériologiques des crachats (ECBC),
- aspiration bronchique

- **Hémocultures (HC)** : Un prélèvement de sang pour hémoculture vise à identifier la présence d'un microorganisme pathogène responsable de la bactériémie/fongémie afin de déterminer le traitement adéquat .[14]

Figure 1 :photo d'hémocultures du service de bactériologie et virologie de l'HMA

- **Pus**
- **Urinaires** :
  - les examens cytobactériologiques des urines (ECBU) : Examen qui recherche des éléments anormaux (cellules, cristaux) et la présence de bactéries dans les urines.

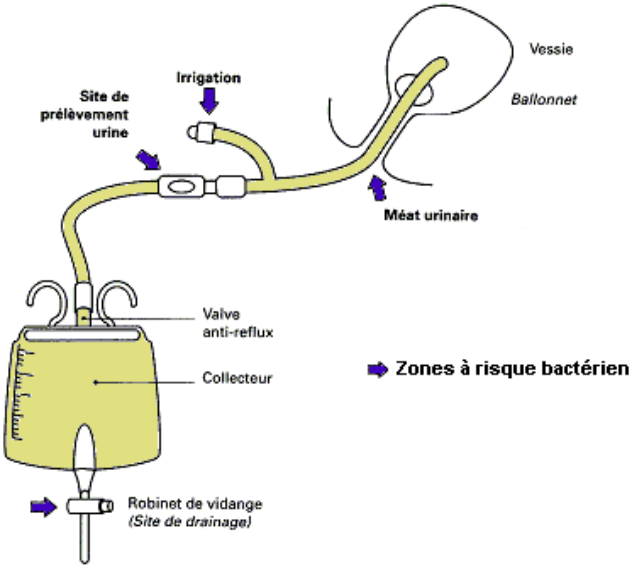


Figure 2: schéma du site de prélèvement sur sonde urinaire [14]

- **Prélèvement sur cathéters** (KT)
- **Biopsie**

## 5. Critères d'inclusion :

L'étude a porté sur toutes les souches d'A. *baumannii* isolées des prélèvements à visée diagnostique au niveau du laboratoire de bactériologie et virologie de l'HMA, provenant des patients hospitalisés âgés de plus de 18 ans dans le service de réanimation de l'établissement durant la période de l'étude.

## 6. Critères d'exclusion :

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

## 7. Etude statistique :

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

# II. Méthodes

## 1. La phase analytique :

### 1.1. Examen macroscopique :

Durant l'étude macroscopique des prélèvements bactériologiques, on note l'aspect (trouble, purulent, hématique) et la couleur. (Figure 3)

Figure 3: aspect purulent, hématique et trouble des urines [15-17]

### 1.2. Examen microscopique :

L'examen microscopique qui comporte un examen direct à l'état frais et un examen après coloration de Gram qui nous renseignent sur la présence éventuelle des bactéries, leur morphologie, leur groupement, et leurs affinités tinctoriales.

De plus, une coloration May-Grunwald Giemsa (MGG) a été réalisée pour établir la formule leucocytaire si nécessaire.

### 1.3. Isolement et identification des bactéries :

Le type de prélèvement conditionne le choix du milieu de culture qui sont :

- **La gélose au sang frais** : La gélose au sang frais, comme son nom l'indique, est constituée d'une base nutritive non sélective à laquelle a été ajoutée 5% de sang frais.

  Elle convient à la culture de certaines bactéries exigeantes, et permet de mettre en évidence le pouvoir hémolytique de certaines bactéries.[15]

Figure 4: gélose au sang frais (HMA)

- **La gélose BCP (BromoCrésol Pourpre) lactosée** : est un milieu lactosé, différentiel et non sélectif utilisé pour la détection et l'isolement des entérobactéries.

  Il permet (également) de différencier les espèces fermentant le lactose de celles qui ne le fermentent pas.

  Le lactose agit comme une source de glucides, tandis que le violet de bromocrésol est un indicateur de pH. Ce dernier donne une couleur pourpre au milieu, et passe au jaune si le lactose du milieu est utilisé par les bactéries. [16]

  Ce milieu est utilisé couramment au cours de l'examen bactériologique des urines, des selles, d'aliments, de produits laitiers et d'échantillons d'eau .[16]

**Figure 5 :** gélose BCP

- **La gélose CLED (Cystine Lactose Electrolyt Deficient)** : un milieu d'isolement non sélectif, utilisé pour le dénombrement des bactéries non exigeantes présentes dans les urines.[17]

La présence de lactose et de bleu de bromothymol permet de connaitre le caractère lactose des bactéries :

-colonies jaunes : acidification du milieu par fermentation du lactose = lactose (+).

-colonies vertes/bleues : pas d'acidification du milieu = lactose (-). [17]

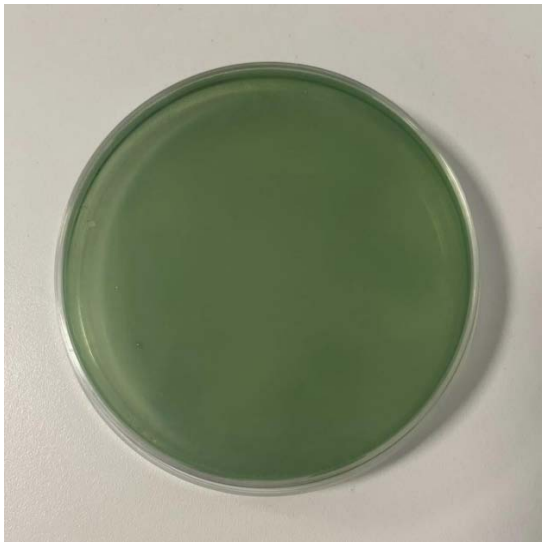

**Figure 6 :** Gélose CLED (HMA)

- **La gélose chocolat :** La gélose chocolat enrichie est un milieu d'isolement non sélectif. Elle est tout particulièrement adaptée pour l'analyse des sécrétions broncho-pulmonaires, des prélèvements ORL, des liquides céphalorachidiens, des hémocultures.

  Au cours de sa préparation, l'hémoglobine contenue dans ce milieu lui donne pendant un temps une teinte rouge. La couleur du milieu vire ensuite au marron après l'autoclavage : couleur qui lui vaut son nom de « gélose chocolat ».[18]

**Figure 7 :** GELOSE CHOCOLAT (HMA)

- **La gélose chocolat + vitamine type polyvitex :** Sur une gélose chocolat pour convenir à la culture des bactéries exigeantes, un supplément polyvitaminique est introduit au cours de sa préparation. Le nom de ce supplément varie selon les fabricants, il se nomme par exemple « polyvitex » pour bioMérieux.[18]

Après incubation à 37°C en atmosphère contenant 5-10 % de CO2 pendant 24h à 48h. On procédait à l'identification sur les colonies selon les caractères morphologiques, culturaux et biochimiques conventionnels standards , cette identification consiste en :

- L'étude de l'aspect des colonies ;**(figure 8)**

- La coloration de Gram des colonies ;**(figure 9)**
- l'utilisation des galeries biochimiques (API 20$^{E}$ et NE de Bio mérieux). **(Figure 10-11)**

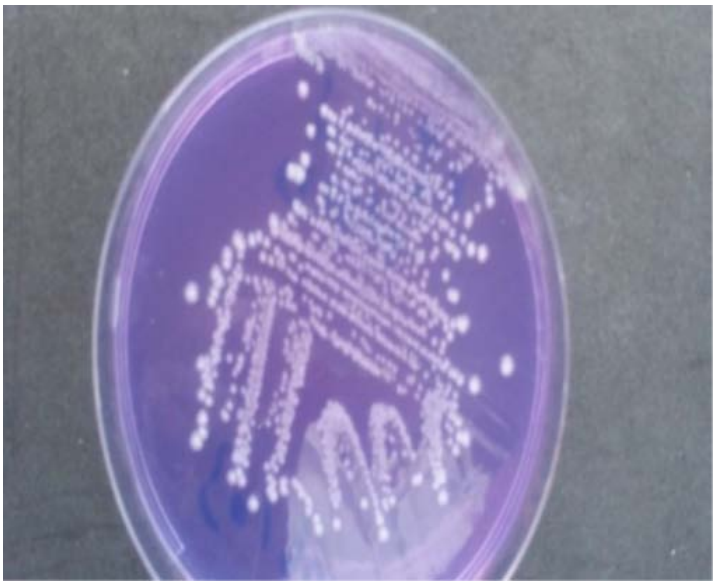

**Figure 8** : Aspect des colonies d'A. baumannii sur un milieu BCP lactosé.

**Figure 9** : Coccobacille à Gram négatif

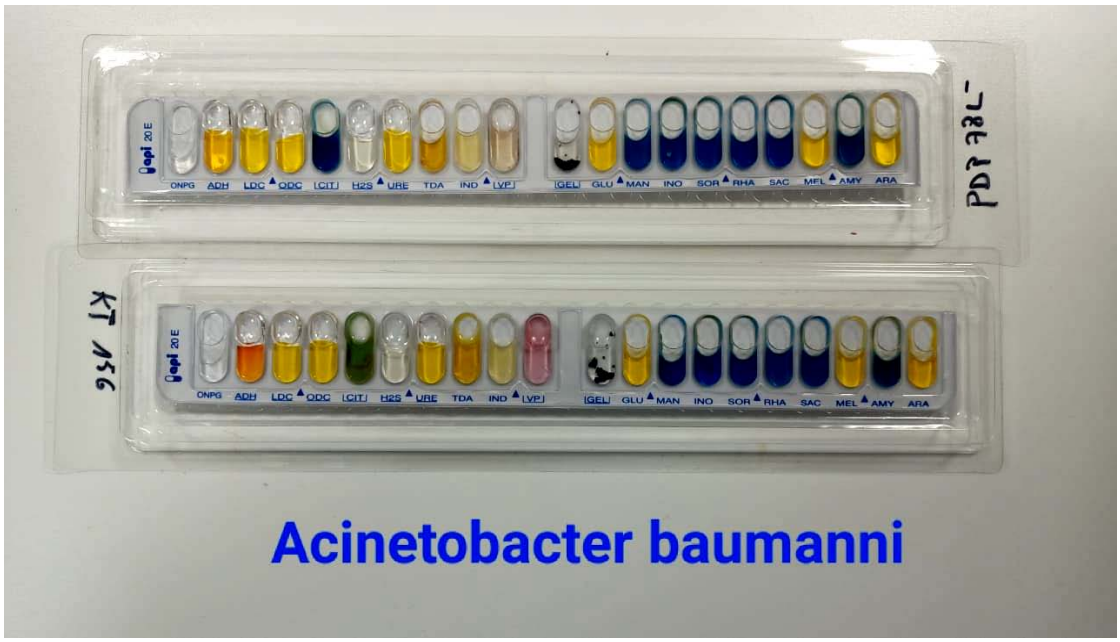


Figure 10 : identification biochimique par galerie API 20e(HMA)

Figure 11 : Identification biochimique par galerie API NE

### 1.4. Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

#### a.L'antibiogramme :

Une fois la bactérie a un nom, on réalise l'antibiogramme qui a pour but de conforter l'identification de bactérie, de donner une idée sur la propagation épidémiologique de la bactérie, et de déterminer les antibiotiques auxquels la bactérie est sensible afin de les transmettre au clinicien.

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

¤ L'antibiogramme automatisé en milieu liquide : grâce à un automate d'analyse (BD Phoenix®), utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure 12).

C'est un système d'identification qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices) (figure 13).

¤ L'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton (MH) ; une ou plusieurs boite(s) selon les cas, contenant le milieu gélosé (Figure 14) ;

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose inoculée et séchée ; et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque.

Les boites peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O2...). La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement.

La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, selon les recommandations du CASFM 2022, figurent sur (Annexe II) .[19]

Les souches d'*A. baumannii* isolées ont été classées en souches sensibles (S) ou résistantes (R) selon le diamètre de la zone d'inhibition recommandée. Les souches classées ayant une résistance intermédiaire ont été considérées comme résistantes.

**Figure 12** : Le Phoenix® de Becton Dikinson M50 (HMA).

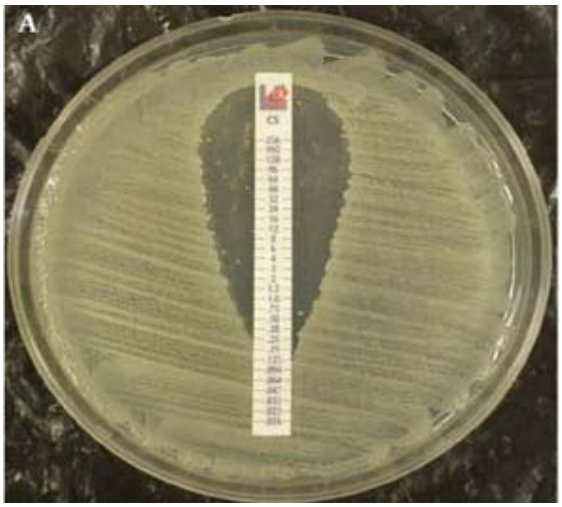


**Figure 13** : CMI *d'A. Baumannii* sensible à la colistine.

**b.Analyse des phénotypes de résistance aux bêtalactamines :**

Les souches d'*A. baumannii* isolées ont été classées selon les phénotypes de résistances aux bêtalactamines suivants : [Tableau I]

Tableau I : Les phénotypes de résistance aux bêtalactamines[22] [19]

| Phénotype | Ticarcilline | Céfotaxime | Ceftazidime | Céfépime | Imipenème |
|---|---|---|---|---|---|
| I | S | S | S | S | S |
| II | R | S | S | S | S |
| III | S | R | R | R | S |
| IV | R | R | R | R | S |
| V | R | R | R | R | R |

**c. Diagnostic biologique des souches multi-résistantes d'A. baumannii (ABMR):**

La multi- résistance chez l'*A. baumannii* est généralement définie par une résistance touchant la Ceftazidime et /ou l'Imipenème avec une résistance touchant les autres familles d'antibiotiques notamment les aminosides et les Fluoroquinolones.

Cette résistance est constatée devant toute diminution des diamètres critiques ou des CMI à la Ceftazidime et/ou à l'Imipenème selon les recommandations établies par le CASFM/ EUCAST (Tableau II) (Figure 14, figure 15) [19]

Tableau II : Concentrations critiques pour l'interprétation des CMI et des diamètres des zones d'inhibition [ CASFM/EUCAST][22]

| Antibiotiques | Concentrations critiques (mg/L) | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | S≤ | R> | | S≥ | R< |
| Imipénème | 2 | 8 | 10 | 23 | 17 |
| Ceftazidime | 8 | 16 | 30 | 18 | 15 |

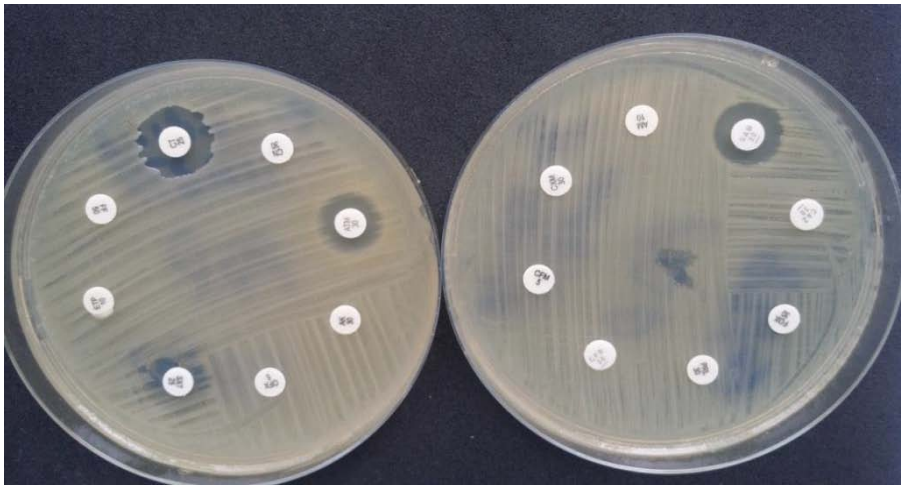

**Figure 14 :** Antibiogramme d'une souche d'ABMR

*S : Sensible, *R : Résistant

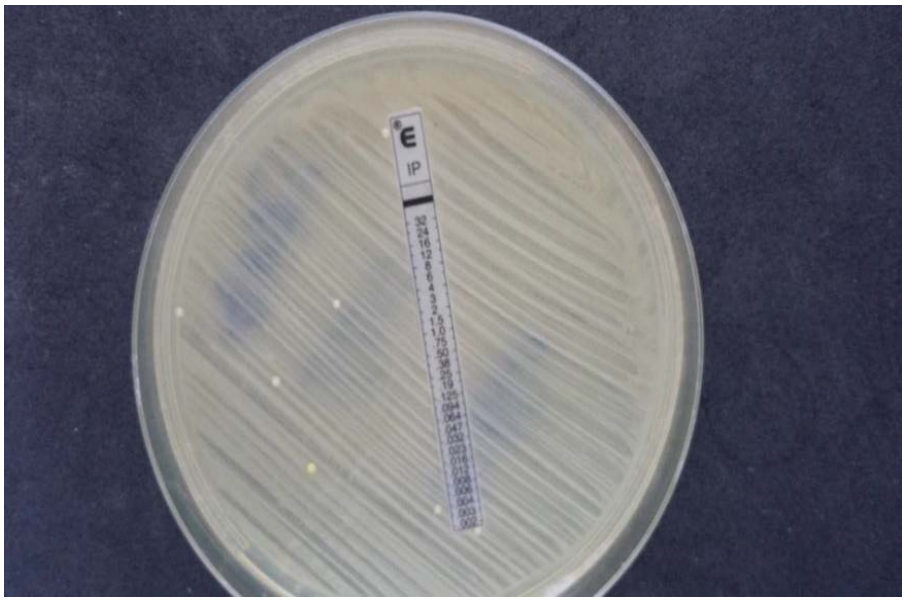


**Figure 15 :** CMI à l'imipenème d'une souche d'ABMR

## 2. La phase post analytique :

Le biologiste doit contrôler l'examen bactériologique des différents prélèvements étape par étape et émettre son verdict pour faire une identification, la réalisation de l'antibiogramme et son interprétation avec la détermination de profil de résistant.

En fin, le compte rendu des résultats est validé puis édité.

## 3. Etude des données :

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation qui a permis d'extraire à partir de la base des données du laboratoire de bactériologie et virologie de l'hôpital militaire Avicenne les différentes informations suivantes : Date , sexe , les prélèvements faits et les résultats de l'antibiogramme.

## 4. Etude statistique :

L'exploitation des données et l'étude statistique ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel .

## 5. Aspects éthiques :

Nous avons veillé tout au long de notre étude au respect de la confidentialité des données et l'anonymat des patients.

# *RESULTATS*

# I. Epidémiologie de l'*A. baumannii* à l'Hôpital Militaire AVICENNE (HMA) entre 2017 et 2022

## 1. Fréquence

Sur une période de 6 ans qui s'étale du 1er Janvier 2017 au 31 décembre 2022, l'*Acinetobacter baumannii* a été isolée chez 169 patients hospitalisés en réanimation de l'hôpital militaire AVICENNE.

## 2. Evolution selon les années

La fréquence d'isolement d'A. *baumannii* a connu une élévation durant les 6 dernières années allant de 21 cas en 2017 à 41 en 2022. Le taux le plus élevé a été marqué durant l'année 2020 (taux = 43).

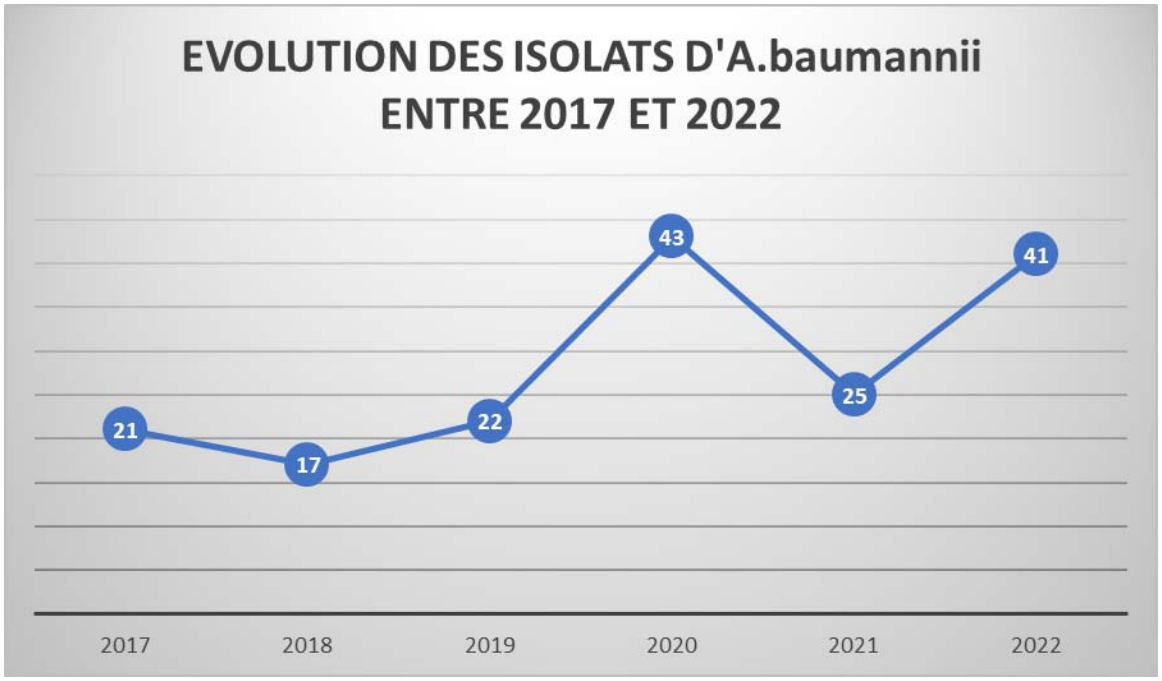


**Figure 16** : Evolution des isolats *d'A. baumannii* entre 2017 et 2022

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

La répartition des isolats d'A. *baumannii* selon le sexe, a montré une nette prédominance masculine avec 126 souches isolées soit 75 %. Le sexe ratio H/F était de 2,93.

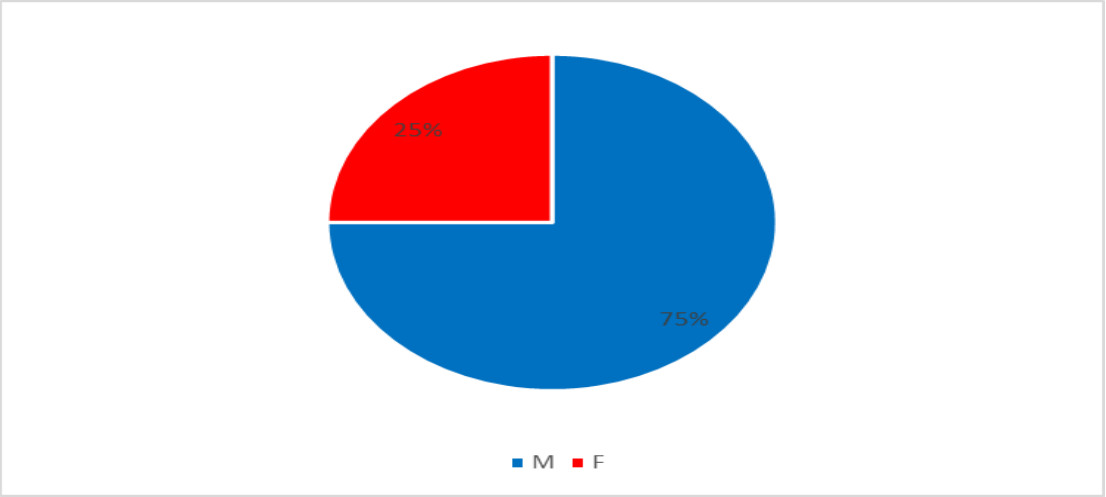


**Figure 17 :** Répartition des isolats *d'A. baumannii* selon le sexe

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

Dans le cadre de notre étude, la répartition des isolats d'*A. baumannii* selon la nature des prélèvements a marqué une prédominance au niveau des prélèvements broncho-pulmonaires par un pourcentage de 74% (n=125) .

**Tableau III : : Répartition des isolats *d'A. baumannii* selon la nature des prélèvements en réanimation**

| Type de prélèvement | Effectif (n) | Pourcentage |
|---|---|---|
| Broncho-pulmonaire | 125 | 74% |
| Hémocultures | 20 | 12% |
| Kt veineux | 11 | 6% |
| Urinaires | 6 | 4% |
| Pus | 5 | 3% |
| Biopsie | 2 | 1% |

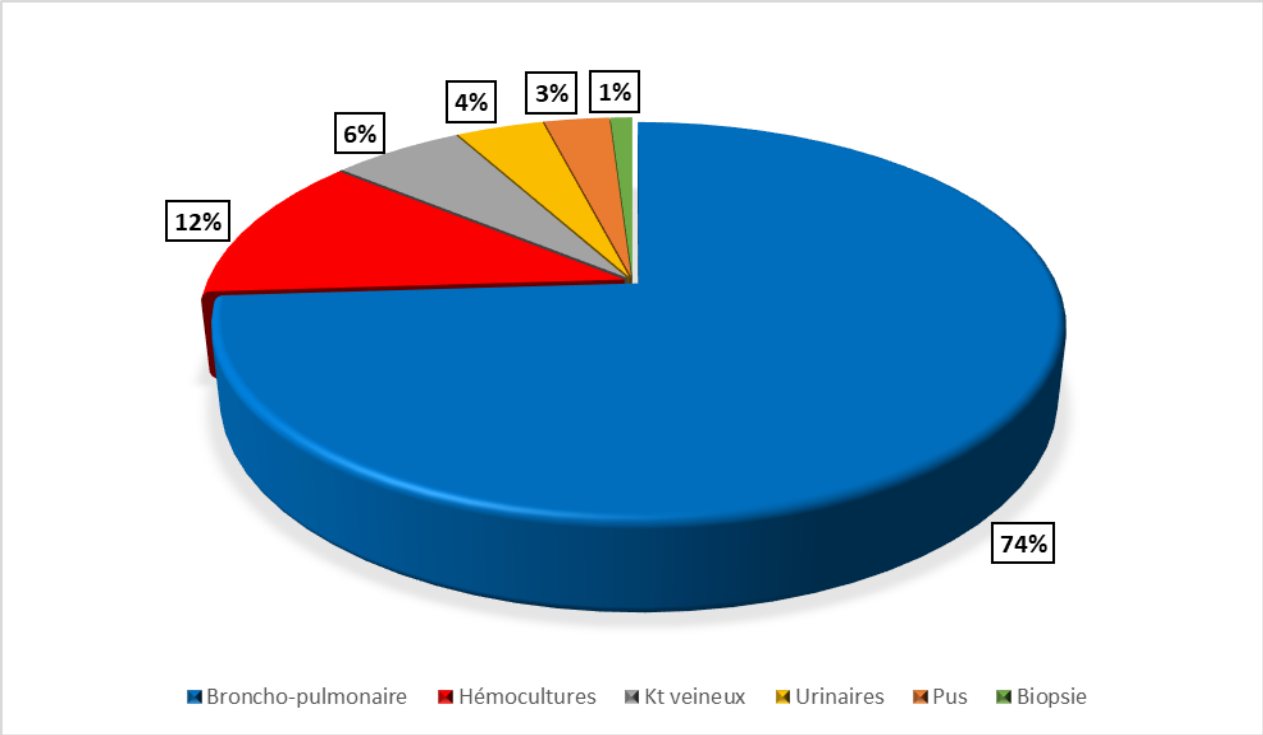


**Figure 18** : Répartition des isolats *d'A. baumannii* selon la nature des prélèvements en réanimation

## 5. Répartition des isolats de *l'A. baumannii* selon les services hospitaliers

L'A. *baumannii* a été retrouvée dans les différents secteurs d'activité à l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech avec une prédominance qui se manifeste au niveau du service de réanimation qui a constitué la provenance de 74% des isolats , suivi respectivement par les services de chirurgie (10%) ,services de médecine (9%) et autres patients externes de (7%).

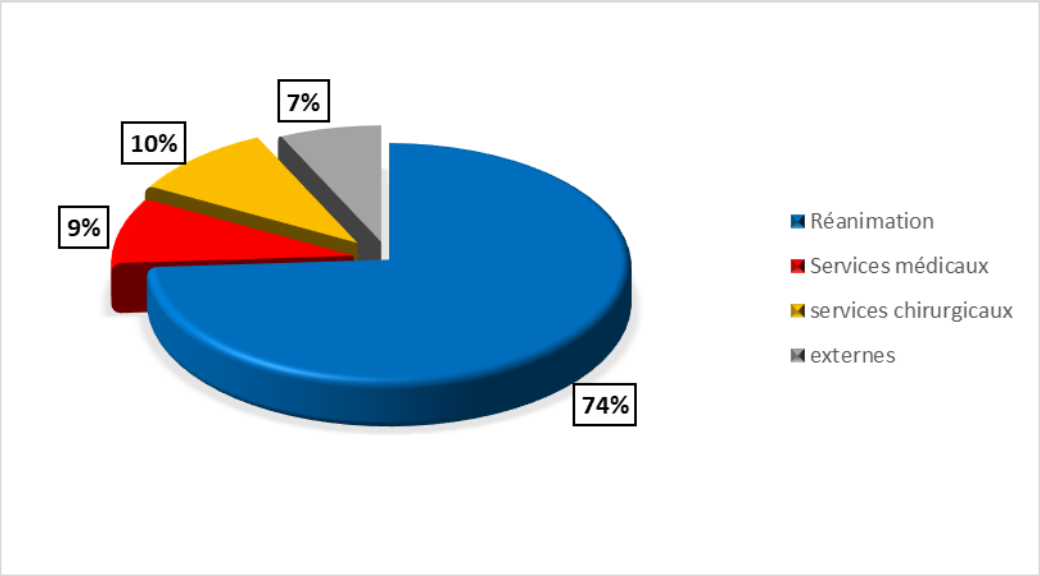


**Figure 19** : répartition des isolats de *l'A. baumannii* selon les services hospitaliers

Le service de Réanimation a représenté le chef de file des services de provenance des isolats d'*A. baumannii* constituant ainsi l'origine de 169 des *A. baumannii* isolées.

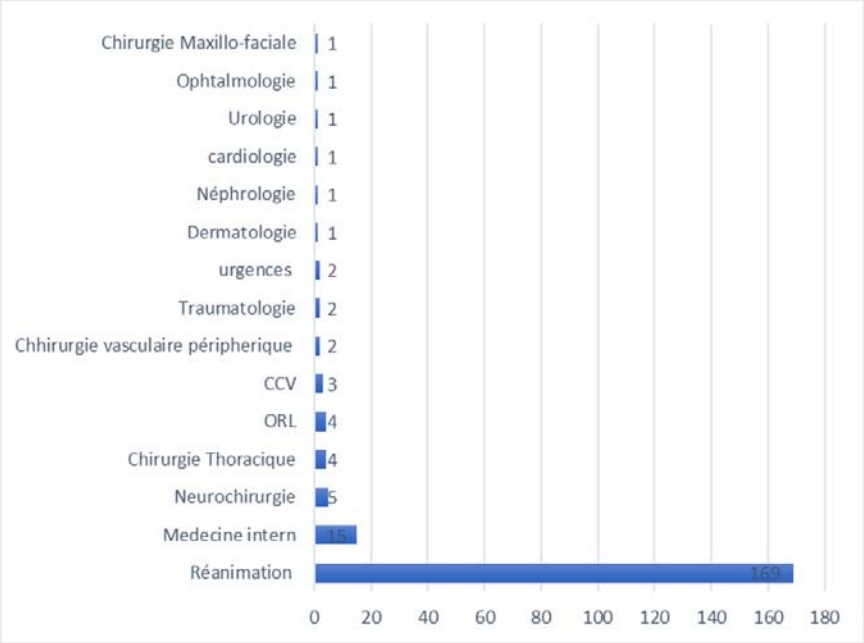


**Figure 20** : : Répartition des isolats *d'A. baumannii* selon les services d'origine.

# II. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* au service de réanimation à l'Hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech entre 2017 et 2022 :

## 1. Profil de résistance (Antibiogramme) de l'espèce d'Acinetobacter *baumannii* isolée au service réanimation :

Tableau IV : pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* en réanimation

| ANTIBIOTIQUES | Sensible | | Résistant | |
|---|---|---|---|---|
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| Amikacin (AK) | 22 | 13% | 147 | 87% |
| Céfépime (FEP) | 10 | 6% | 159 | 94% |
| Céfotaxime (CTX) | 14 | 8% | 155 | 92% |
| Ceftazidime (CAZ) | 09 | 5% | 160 | 95% |
| Ciprofloxacine (CIP) | 12 | 7% | 157 | 93% |
| Tobramycine (TM) | 28 | 17% | 141 | 83% |
| Gentamycine (GM) | 20 | 12% | 149 | 88% |
| Imipénème (IMP) | 22 | 13% | 147 | 87% |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | 30 | 18% | 139 | 82% |
| Ticarcilline (TIC) | 19 | 11% | 150 | 89% |
| Ticarcilline + Clavulanic Acid (TCC) | 16 | 10% | 153 | 90% |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | 36 | 21% | 133 | 79% |
| Colistine (CS) | 169 | 100% | 0 | 0% |

Sur les 169 souches d'A. *baumannii* isolées dans le service de réanimation HMA :

Plus que 90% étaient résistantes à la Ceftazidime, Céfépime, Ciprofloxacine, Céfotaxime et la TCC et 87% des A. *baumannii* isolés étaient résistants à l'Imipenème, alors que 100% des isolats ont gardé la sensibilité à la Colistine sur l'antibiogramme standard. (Tableau IV) (Figure 21)

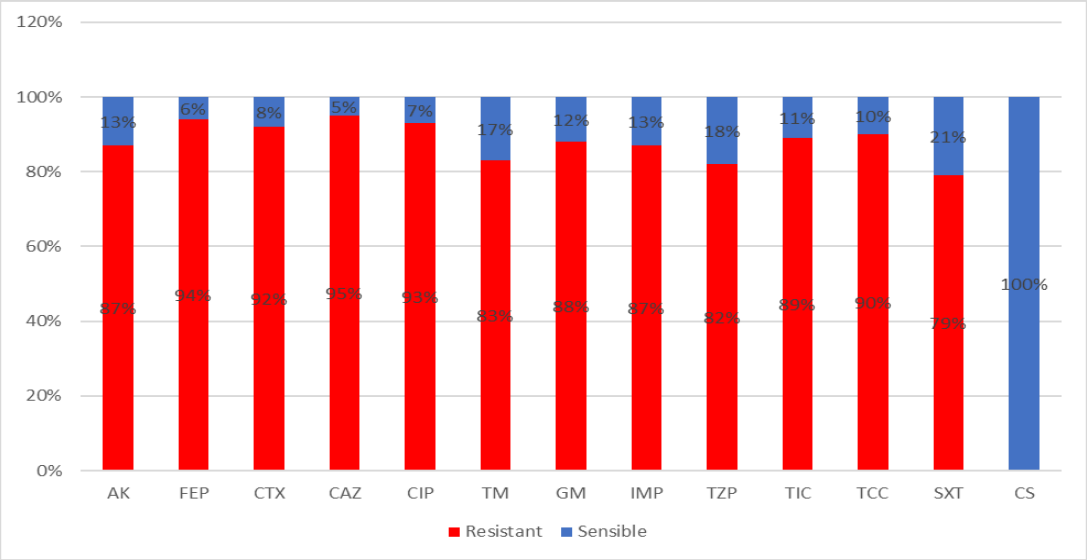


Figure 21 : Pourcentage de Résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* en réanimation

## 2. Profil de résistance de *l'A. baumannii* isolés selon les autres services

### 2.1. Services chirurgicaux :

Tableau V : pourcentage des résistances aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* dans les services chirurgicaux

| ANTIBIOTIQUES | Sensible | | Résistant | |
|---|---|---|---|---|
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| Amikacin (AK) | 11 | 44% | 12 | 56% |
| Céfépime (FEP) | 05 | 22% | 18 | 78% |
| Céfotaxime (CTX) | 03 | 13% | 20 | 87% |
| Ceftazidime (CAZ) | 06 | 26% | 17 | 74% |
| Ciprofloxacine (CIP) | 02 | 9% | 21 | 91% |
| Tobramycine (TM) | 08 | 35% | 15 | 65% |
| Gentamycine (GM) | 06 | 26% | 17 | 74% |
| Imipénème (IMP) | 08 | 35% | 15 | 65% |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | 07 | 30% | 16 | 70% |
| Ticarcilline (TIC) | 02 | 9% | 21 | 91% |
| Ticarcilline + Clavulanic Acid (TCC) | 04 | 17% | 19 | 83% |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | 07 | 30% | 16 | 70% |
| Colistine (CS) | 23 | 100% | 0 | 0% |

Sur les 23 souches d'A. *baumannii* isolées issues des services chirurgicaux :

91% des souches étaient résistantes à la Ciprofloxacine et la Ticarcilline, 87% à la Céfotaxime, 83% à la TCC, 78% à la Céfépime et 70% à la TZP et SXT, et seulement 65% étaient résistantes à l'Imipenème, tandis que le taux de sensibilité à l'Amikacine était 44%. Parmi les souches isolées 100% ont gardé la sensibilité à la Colistine sur l'antibiogramme standard. (Tableau V) ( Figure 22)

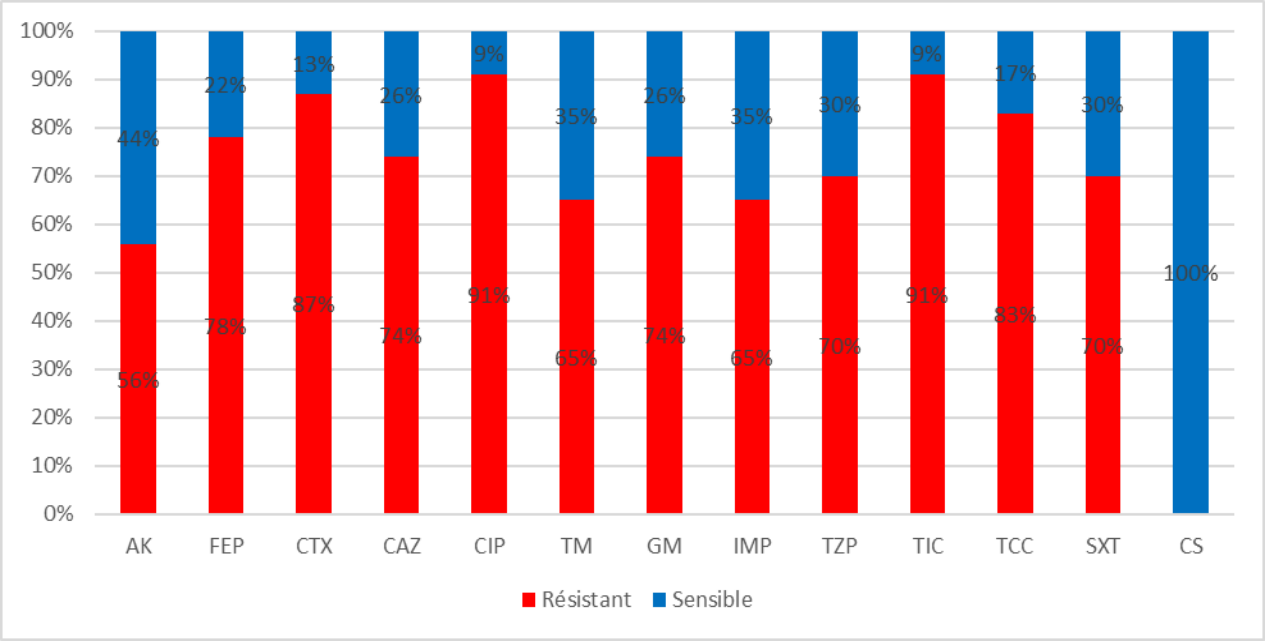


**Figure 22 :** pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* dans les services chirurgicaux

### 2.2. Services médicaux et externes :

Tableau VI : pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* dans les services médicaux et externes

| ANTIBIOTIQUES | Sensible | | Résistant | |
|---|---|---|---|---|
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| Amikacin (AK) | 14 | 40% | 21 | 60% |
| Céfépime (FEP) | 11 | 31% | 24 | 69% |
| Céfotaxime (CTX) | 09 | 26% | 26 | 74% |
| Ceftazidime (CAZ) | 07 | 20% | 28 | 80% |
| Ciprofloxacine (CIP) | 08 | 23% | 27 | 77% |
| Tobramycine (TM) | 10 | 29% | 25 | 71% |
| Gentamycine (GM) | 10 | 29% | 25 | 71% |
| Imipénème (IMP) | 11 | 31% | 24 | 69% |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | 06 | 17% | 29 | 83% |
| Ticarcilline (TIC) | 12 | 34% | 23 | 66% |
| Ticarcilline + Clavulanic Acid (TCC) | 05 | 14% | 30 | 86% |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | 12 | 34% | 23 | 66% |
| Colistine (CS) | 34 | 97% | 01 | 3% |

Sur 35 souches d'A. *baumannii* isolées dont 20 issues des services médicaux et 15 externes :

86% étaient résistantes à la TCC, 83% à la TZP , 71% à la Tobramycine et l'Amikacine, et 69% à l'imipenème, tandis que 40% ont gardé la sensibilité à l'Amikacine et 97% à la Colistine. ( Tableau VI) (Figure 23)

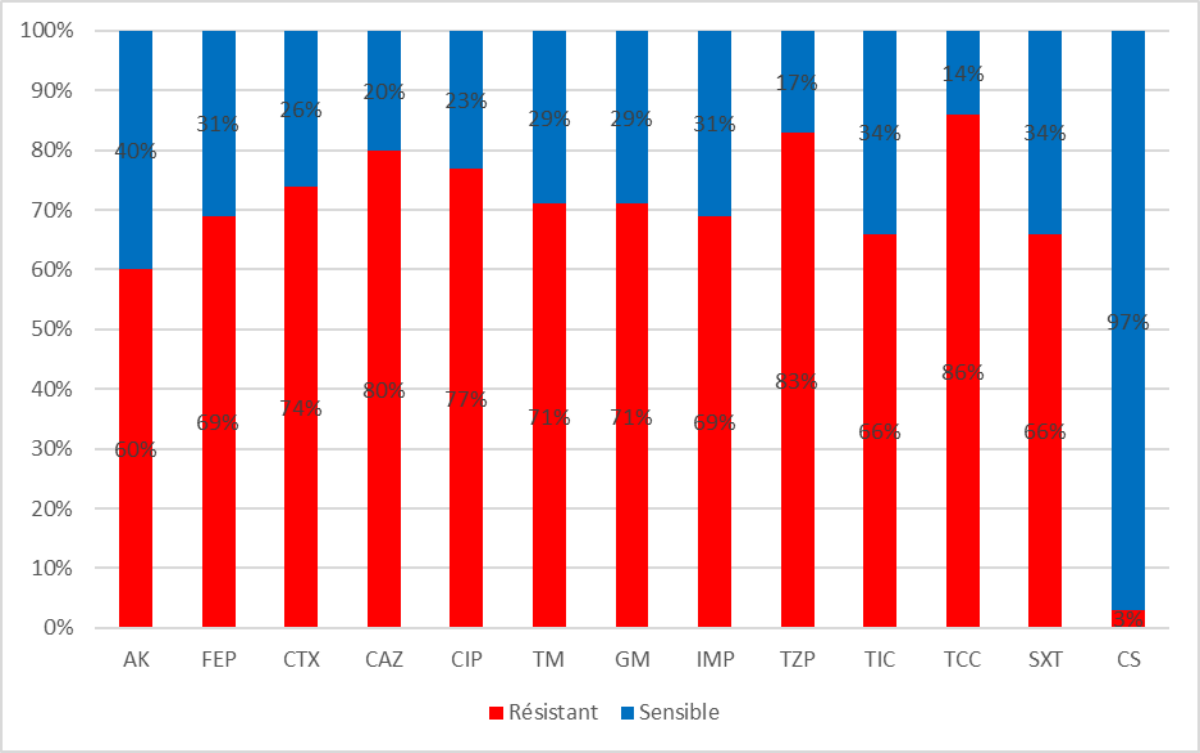


**Figure 23** : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* dans les services médicaux et externes

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

Sur les 227 souches isolées à l'hôpital militaire AVICENNE dans différents services notamment la réanimation, les services chirurgicaux, médicaux et externes, la résistance à la Céfépime, Céfotaxime, Ceftazidime, et SXT était plus marquée en réanimation que dans les autres services par un pourcentage supérieur à 90% chacun.

Les souches isolées dans les autres services sont plus sensibles à l'imipenème (>34%) que celles isolées en réanimation (13%). Dans les autres services le taux de sensibilité est >40% pour l'Amikacine.

En contrepartie, les résultats de la résistance à la Colistine semblent être quasi nuls ce qui veut dire que la sensibilité est majoritaire dans les 3 services par un pourcentage de 100% dans la réanimation et les services chirurgicaux et 97% dans les services médicaux et externes.

## 4. Profil des ABRI isolés au service de réanimation HMA :

Dans notre étude, on remarque que le taux des ABRI est plus élevé en réanimation (87%) que dans les autres services qui se présente par les pourcentages suivants : 69% dans les services médicaux et externes et 65% dans les services chirurgicaux.

## 5. Evolution de la résistance aux antibiotiques selon les années au service de réanimation à l'Hôpital Militaire AVICENNE

Une augmentation de la résistance des isolats d'*A. baumannii* pour tous les antibiotiques testés a été constatée entre 2017 et 2022.

La résistance des isolats à l'Imipenème est passée de 84% à 92,68% de 2017 à 2022.

L'Amikacine a également connue une importante élévation du taux de souches résistantes durant ces 6 ans en passant de 80% à 97,5% . Cette élévation a été marquée par un pic en 2022 où elle est passée de 80% en 2021 à 97,56% soit une élévation de 17,5% .

De même pour la Ciprofloxacine : la résistance des souches isolées a évolué de 84% à 95,12%.

Tandis que pour la Colistine, il n'y avait pas de changement durant cette période, la sensibilité est à 100% de l'année 2017 à 2022.

Durant l'année 2020 il y avait une élévation remarquable de la résistance des souches A. *baumannii* aux 3 antibiotiques (Amikacine, Ciprofloxacine et l'Imipenème) de, respectivement, 8,88%, 9 ,1 % et 11,31%. (Figure 24) (Tableau VII)

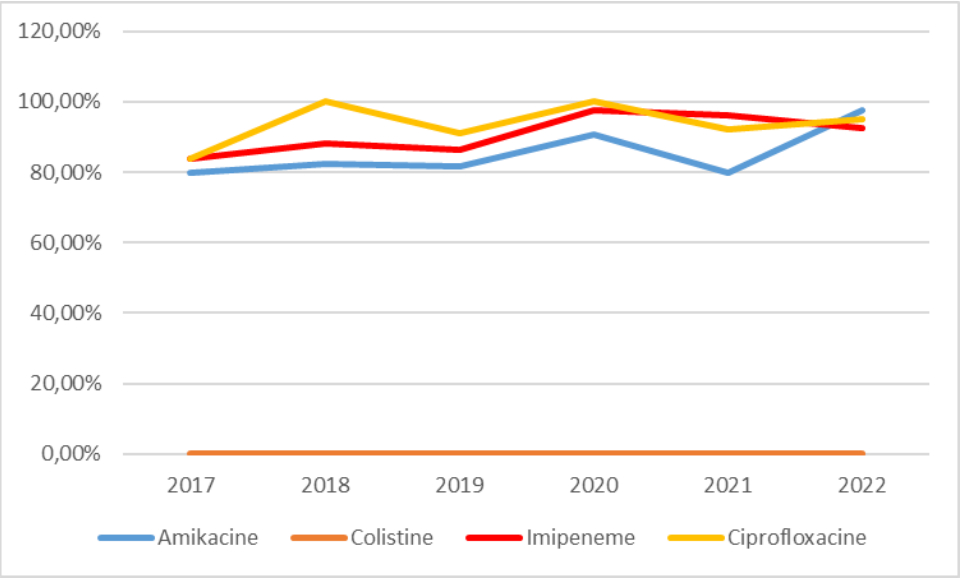


**Figure 24 :** Evolution de la résistance aux principaux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* entre 2017 et 2022

**Tableau VII : Evolution de la résistance aux principaux antibiotiques des isolats *d'A. baumannii* entre 2017 et 2022**

| Dates | Amikacine | Ciprofloxacine | Imipenème | Colistine |
|---|---|---|---|---|
| 2017-2018 | 80% | 84% | 84% | 0% |
| 2018-2019 | 82,35% | 100% | 88,24% | 0% |
| 2019-2020 | 81,82% | 90,90% | 86,36% | 0% |
| 2020-2021 | 90,70% | 100% | 97,67% | 0% |
| 2021-2022 | 80% | 92% | 96% | 0% |
| 2022-2023 | 97,56% | 95,12% | 92,68% | 0% |

# DISCUSSION

# I. A. *baumannii* : Epidémiologie et diagnostique

## 1. Historique

La découverte du genre Acinetobacter remonte au début du 20ème siècle, en 1911 quand «Beijernick» , un microbiologiste allemand avait décrit un organisme du sol qu'il avait nommé Micrococcus calcoaceticus en le cultivant dans un milieu enrichi en calcium-acétate. [20]

Dans les années suivantes , plusieurs espèces bactériennes similaires ont été découvertes par différents scientifiques durant les quatre décennies qui ont suivi et avaient donné au même organisme différents noms et l'avaient attribué à au moins 15 genres et espèces [20], entres autres , Mima polymorpha [21], Alcaligenes haemolysans [22], Moraxella lwoffi [23], Herellea vaginicola [24], Bacterium anitratum[25], Neisseria winogradskyi [26] et Achromobacter mucosus . [27]

**Figure 25 :** Dessin humoristique : « Moraxella ? Mima ? Achromobacter ? Qui suis-je ? » (Source : Ledermann D W. Acinetobacter lwoffii y anitratus. Revista chilena de infectología.2007

La désignation actuelle du genre, Acinetobacter (du grec ακινετοσ [akinetos], c'est-à-dire non mobile), a été initialement proposée par Brisou et Prévot en 1954 pour séparer les micro-organismes non mobiles des micro-organismes mobiles du genre Achromobacter [19,28]. Ce n'est qu'en 1968 que cette désignation de genre est devenue plus largement acceptée.

Baumann et al. ont publié une étude exhaustive et ont conclu que les différentes espèces énumérées ci-dessus appartenaient à un seul genre, pour lequel le nom Acinetobacter a été proposé, et qu'il n'était pas possible de subdiviser en différentes espèces en fonction des caractéristiques phénotypiques [21] .

Ces résultats ont abouti à la reconnaissance officielle du genre Acinetobacter par le Sous-comité sur la taxonomie de la moraxelle et des bactéries apparentées en 1971[29].

En 1986, Acinetobacter baumannii a été reconnue suite à l'étude de Bouvet et Grimont qui a identifié 12 espèces d'Acinetobacter dont A. baumannii qu'ils ont nommé en l'honneur des biologistes américain Paul and Linda Baumann [30] [31].

### 1.1. Taxonomie actuelle :

La taxonomie du genre Acinetobacter a vécu une longue histoire de débats et de changements. Le genre Acinetobacter a appartenu pendant longtemps à la famille des Neisseriaceae, mais il fait partie depuis 1991 de la famille Moraxellaceae avec Moraxella et Psychrobacter , au sein de l'ordre Gammaproteobacteria. [Tableau VIII][32]

**Tableau VIII : Taxonomie de *l'A.baumannii***

| Unité | Nom |
|---|---|
| Royaume | Bacteria |
| Embranchement | Proteobacteria |
| Classe | Gamma Proteobacteria |
| Ordre | Pseudomonadales |
| Famille | Moraxellaceae |
| Genre | Acinetobacter |
| Espèce | A. baumanni |

## 2. Classification :

Actuellement, le genre Acinetobacter englobe 25 espèces auxquels un nom officiel a été donné et d'autres sont reconnus sans attribution d'un nom officiellement . [33-35]

Les espèces ayant un nom officiel sont comme suit : A. *baumannii,* A.baylyi, A.beijerinckii, A.bereziniae, A.bouvetii, A.calcoaceticus, A.gerneri, A.grimontii, A.guillouiae, A.gyllenbergii, A.haemolyticus, A.johnsonii, A.junii, A.lwoffii, A.nosocomialis, A.parvus, A.pittii, A.radioresistens, A.schindleri, A.soli, A.tandoii, A.tjernbergiae, A.towneri, A.ursingii et A.venetianus . [35,36]

Certaines espèces sont très proches les unes des autres et il est difficile de les distinguer phénotypiquement. En raison de leur haute ressemblance, le terme de complexe A. *calcoaceticuse* - A. *baumanni*i [ACB] a été créé par Gerner-Smidt et al pour regrouper ces quatre espèces : A. *calcoaceticus*, A. *baumannii,* A. *pittii*, et A. *nosocomialis* .[34]

## 3. Caractères phénotypiques :

### 3.1. Caractères morphologiques :

A. *baumannii* rassemble des bacilles à Gram négatif d'aspect ïde coccen phase stationnaire de 1 à 1,5µm de large et de 1,5 à 2,5µm de long et parfois difficilement décolorables. Immobile, parfois entourés d'une capsule et dépourvu de flagelles [d'où l'appellation Acinetobacter]. [37]

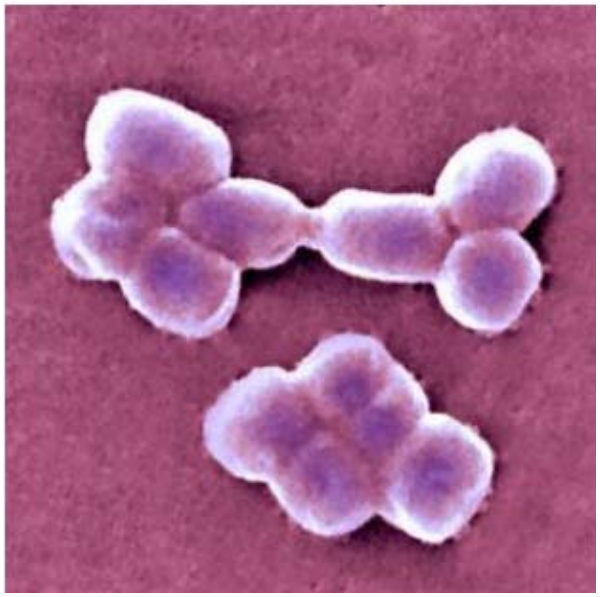

**Figure 26** : Groupe *d'A. baumanii..*

### 3.2. Caractères culturaux :

Cette espèce se développe bien sur les milieux ordinaires. Sur gélose nutritive, les colonies sont rondes, légèrement convexes, translucides ou opaques, lisses, de couleur blanc-jaunâtre et d'aspect butyreux, à bord régulier, atteignant de 1 à 4 mm de diamètre en 24 heures à 30°C. [38]

### 3.3. Caractères biochimiques :

A. *baumannii* est une bactérie aérobie stricte non fermentante, catalase positive, oxydase négative [ce qui la différencie des Neisseriae] (figure27-28-29). Les tests classiques sont le plus souvent négatifs :

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

- **Absence de nitrates réductase [NIT[–]]**
- **Acidification sans production de gaz du glucose [GLU[+]],arabinose [ARA[+]]et melibiose [MEL[+]][22]**

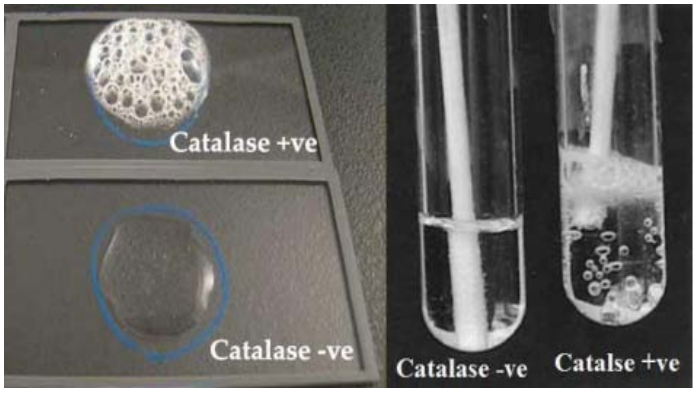


Figure 27 : Test à la catalase [42]

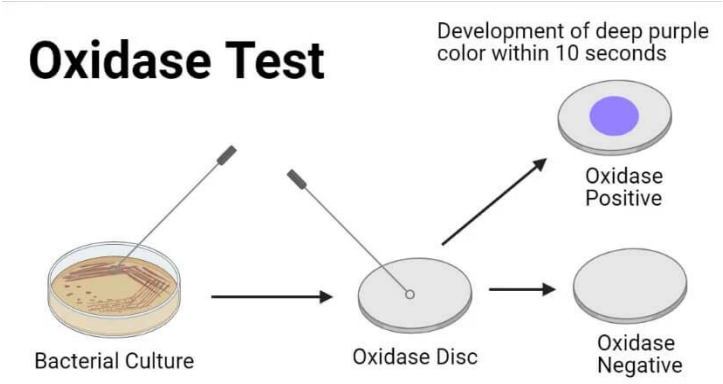


Figure 28 : schémas expliquant test à l'oxydase [43]

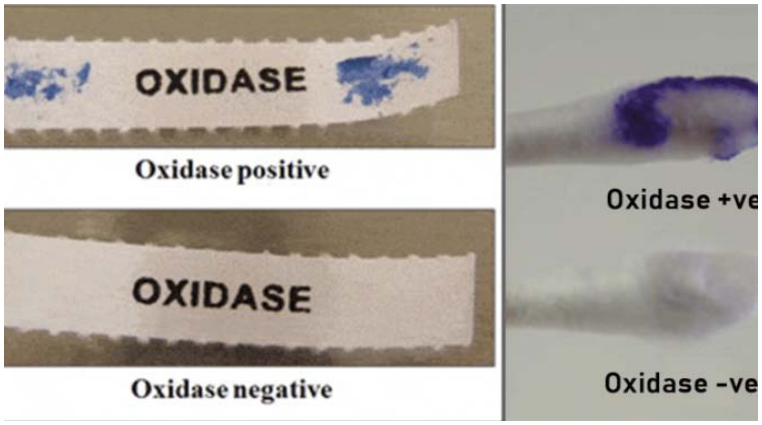


Figure 29 : test à l'oxydase[44]

## 4. Caractères génotypiques :

Ils reposent sur l'étude du génome : [39]

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

A. *baumannii* a d'abord été classé dans la famille des Neisseriaceae, avec les genres Nesseria, Moraxella et Kingella.

Durant la fin des années 1980, des études réalisées par analyse de la séquence de l'ARN 16S ribosomique et par hybridation d'ADN-ARN ribosomiques ont mis en évidence l'hétérogénéité génétique de cette famille, et ont abouti à son éclatement avec l'exclusion des genres Moraxella, Acinetobacter et Psychrobacter. En 1991, la famille de Moraxellaceae a été proposée[38].

Récemment, l'analyse de séquence de la zone du gène rpoB apporterait des résultats intéressants [40], lorsque l'espèce A. *baumannii* est ciblée, la mise en évidence de l'oxacillinase Oxa-51-like ayant une activité de carbapénémase est suffisante (bêta-lactamase naturelle chromosomique)[41].

## 5. Caractère épidémiologique :

L'Acinetobacter a été largement médiatisée ces dernières années en raison des épidémies de grande envergure dont il a été l'origine. Certaines souches de cette bactérie sont multi-résistantes aux antibiotiques et peuvent persister plusieurs mois chez les patients colonisés[42].

### 5.1. Réservoir :

*A. baumannii est une bactérie ubiquitaire, se trouvant dans le sol, l'eau (douce ou salée) et les eaux usées.*

Elle est isolée parfois à partir du lait, des produits laitiers et des aliments. Elle est très fréquemment isolée chez l'homme au niveau de divers sites : peau, salive, urine, conjonctive, etc. Elle figure parmi les bactéries de la flore résidente normale du revêtement cutané. [37]

Tableau IX : Habitat et écologie des principales espèces *d'Acinetobacter* [37,38]

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

### 5.2. Mode de transmission :[43]

L'Acinetobacter est principalement transmis au milieu hospitalier soit suite au contact étroit avec les personnels de santé qui ont été en contact avec des patients porteurs de la bactérie, soit à travers des gestes invasifs tels que l'utilisation de cathéters ou respirateurs artificiels qui peuvent augmenter le risque de sa transmission.

Bien que l'Acinetobacter *baumannii* soit principalement considérée comme un pathogène humain, elle peut également causer des infections chez les animaux, en particulier chez les animaux de compagnie. Cependant, la transmission entre les animaux et les humains reste rare.

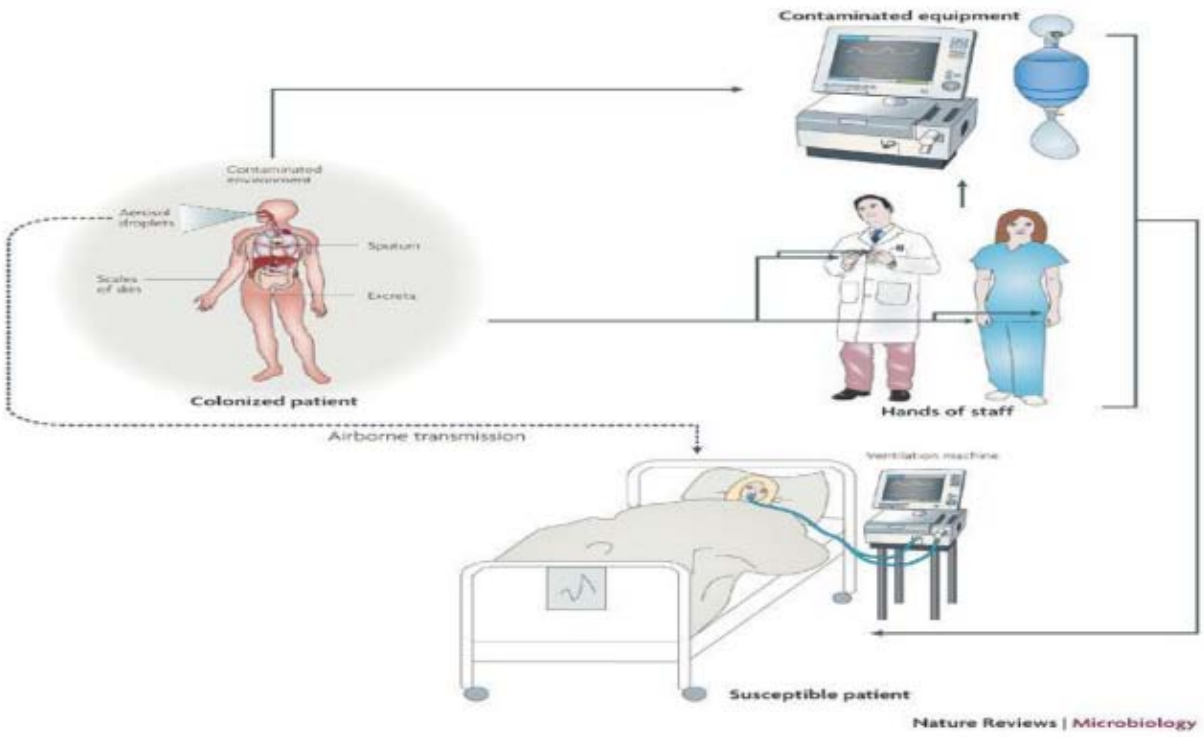


Figure 30 :mode de transmission *d'A. baumannii [44]*

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

#### a. Survie sur les surfaces sèches :

La contamination de l'environnement a été démontrée dans plusieurs épidémies et plusieurs expériences ont montré que l'A. *baumannii* peut survivre sur de multiples surfaces abiotiques, y compris le plastic, inox, céramique, caoutchouc et le verre.[44]

Certaines souches épidémiques ont même pu être isolées à partir d'un support de lit 9 jours après que le patient infecté soit déclaré sortant [45] .

Le mécanisme essentiel de la persistance d'A. *baumannii* sur les surfaces abiotiques tel que les équipements médicaux et les surfaces de l'environnement est la formation d'un biofilm.[44]

Une étude a montré que les souches formant des biofilms survivaient plus longtemps que les souches ne formant pas de biofilm (36 jours contre 15 jours).[44]

Un biofilm est une communauté structurée d'organismes qui se fixent à une surface par des substances exo polymériques qui assurent une protection de l'environnement et de la dessiccation par des détergents. [46]

A. *baumannii* forme ainsi un biofilm sur la surface grâce à la production de pilis qui sont assemblés par un système de sécrétion impliqué dans l'adhésion aux surfaces et un polysaccharide extracellulaire qui fonctionne comme un adhésif intercellulaire au sein du biofilm.

Ces éléments avec la protéine associée au biofilm (Biofilm-Associated Protein [BAP]), jouent un rôle essentiel dans les biofilms en augmentant l'adhérence cellulaire et en favorisant la persistance ainsi que la maturation du biofilm sur des surfaces comme le verre, le polystyrène et le titane. [47]

Par conséquent, les propriétés du film biologique conduisent à la réduction de l'efficacité du nettoyage et de la désinfection favorisant ainsi la persistance des bactéries dans l'environnement, d'autant plus que les pratiques de désinfection sont inadéquates pour le contrôle du développement des biofilms.[48]

#### b. Adhésion aux cellules épithéliales humaines :

A. *baumannii* est capable de coloniser la peau, en réalisant une adhérence aux cellules hôtes qui est la première étape essentielle dans la colonisation. Plusieurs études ont montré sa capacité à adhérer aux cellules épithéliales [49].

*Elle* peut adhérer et se répliquer sur la couche cornée jusqu'à 72 heures sans envahir l'épiderme et sans induire une forte réponse inflammatoire [49].

Chez l'A. *baumannii, l*a protéine associée au biofilm (BAP) joue comme pour les surfaces abiotiques un rôle important dans l'adhésion aux cellules épithéliales, les protégeant ainsi de la phagocytose en affectant l'hydrophobicité de la surface cellulaire. [49,50]

Plusieurs études ont démontré qu'une désinfection du corps entier à base de la chlorhexidine permettrait une éradication complète de l'A. *baumannii* de la surface cutanée [49,50].

#### c. Croissance dans des conditions limitées en fer :

Le fer est un micronutriment qui est étroitement lié à des biomolécules telles que l'hème. Par conséquent, le système d'acquisition de fer est un facteur important de virulence des pathogènes.[51]

A. baumannii secrète une variété de substances impliquées dans l'acquisition du fer, y compris le sidérophore acinetobactin qui est un agent chélateur du fer à affinité élevée qui peut rivaliser avec les cellules hôtes [51].

Par conséquent, A. *baumannii* peut croître dans des conditions très limitées en fer ce qui favorise la colonisation de l'hôte.

## 6. Les infections à A. *baumannii* :

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

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

### 6.1. Les infections communautaires :

Les infections dues à A. *baumannii* sont le plus souvent nosocomiales, rarement communautaires.

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

A. *baumannii* fait partie des premiers agents isolés lors des infections en zone de guerre et en cas de catastrophe naturelle mais il est encore difficile d'expliquer l'origine de cette forte prévalence. [52]

### 6.2. Les infections nosocomiales :

L'A. *baumannii* a été reconnu depuis les années 1980 comme un agent responsable d'infections reliées aux soins, et cette bactérie a un impact majeur grandissant en termes de santé publique vu la progression rapide des souches résistantes ainsi que l'acquisition continuelle de mécanismes additionnels de résistance [53].

Les facteurs de risque prédisposant à l'infection/colonisation à A. *baumannii* ont été étudiés par plusieurs scientifiques, ceux qui sont le plus rapportés sont : [54,55]

- Contamination de l'environnement par le micro-organisme,
- Hospitalisation en service de Réanimation, une hospitalisation prolongée, une intervention chirurgicale lourde,
- Gravité de la pathologie sous-jacente, un âge avancé plus de 50 ans, prématurité, affection pulmonaire chronique, procédures invasives, la ventilation artificielle,
- Pression de sélection des antibiotiques,

#### a. Les infections nosocomiales à Acinetobacter en réanimation :

La caractéristique principale des infections nosocomiales observées en réanimation est d'être directement ou indirectement associée aux techniques de suppléance invasives utilisées pour pallier une défaillance vitale, qui nécessitent le plus souvent la mise en place de corps étrangers (ou « dispositifs invasifs » tels que cathéters, sondes, etc.)

L'A. *baumannii* a été impliqué dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique, les bactériémies associées à des cathéters, les infections urinaires, les méningites suite à des dérivations du LCR et les infections post traumatiques [66].

- **Pneumopathie nosocomiale**

La pneumopathie nosocomiale (PN) est un problème de santé publique qui concerne tous les services hospitaliers et en particulier la réanimation. Une pneumonie nosocomiale est une infection pulmonaire survenant durant un séjour hospitalier, qui n'existait pas ou n'était pas en incubation à l'admission à l'hôpital. [56]

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

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

Pour que l'infection se produise, l'agent pathogène doit atteindre les voies respiratoires inférieures et les coloniser [56].

Les sources de contamination classiquement reconnues sont en rapport avec la technicité des soins, l'environnement et le risque de transmission croisée entre le patient et le personnel soignant ou d'autres patients.[57]

En conséquence, les facteurs de risque de colonisation sont principalement représentés par des facteurs liés à l'hôte et/ou aux traitements suivis (sévérité de l'affection sous-jacente, immunodépression, chirurgie ou antibiothérapie préalables, gestes invasifs, etc.) [58].

La plupart des patients de réanimation nécessitent le recours à la ventilation mécanique invasive et donc la pneumopathie acquise de ces ventilations (PAVM) est définie par une pneumopathie infectieuse nosocomiale développée dans un délai $\geq$ 48h après l'intubation et la ventilation mécanique.[59]

Elle représente la première cause de mortalité due à une infection nosocomiale et le principal facteur de risque d'acquisition d'une (PNAVM) est la présence de la sonde d'intubation endotrachéal. [59]

La durée et l'usage d'équipements de ventilation assistée mal désinfectés est également considérée comme un des facteurs de risque de pneumopathie nosocomiale .[59]

- **Les infections urinaires (IU)**

Elle est la plus fréquente des infections nosocomiales. Elle représente toujours la deuxième cause d'infection acquise en réanimation après les pneumopathies nosocomiales et elle est l'agression d'un tissu par un (ou plusieurs) microorganisme, en terme global elle est définie par la présence anormale de germes dans l'urine.

Elle regroupe à la fois la colonisation ou bactériurie asymptomatique et l'infection du tractus urinaire symptomatique qui génère une réponse inflammatoire et des signes de nature et d'intensité variables selon le terrain .[60]

Celles-ci surviennent généralement sur sonde. Les infections à Acinetobacter sont souvent associées à la présence de dispositifs invasifs, de prothèses, de cathéters chez des patients immunodéprimés. [9]

Elles étaient parmi les plus fréquentes des infections nosocomiales à Acinetobacter lors des premières années d'observation, mais leur tendance à la diminution est probablement liée à l'amélioration des systèmes de sondage comme le système clos. [9]

- **Les septicémies nosocomiales**

Elles ont de multiples localisations initiales, avec au premier plan les pneumopathies, mais peuvent être aussi d'origine traumatique, chirurgicale, ou liées aux cathéters, aux dialyses péritonéales ou chez les grands brûlés.

Les septicémies nosocomiales représentent les infections les plus graves parmi les infections à Acinetobacter [9]. Elles sont secondaires et surviennent le plus souvent :

- Après mise en place d'une ventilation assistée lorsqu'il existe une colonisation ou une infection des voies respiratoires ;
- A la suite d'une intervention chirurgicale digestive ;

- Après mise en place ou lors du retrait d'un cathéter veineux (risque de thrombose septique autour du cathéter) ;
- Après antibiothérapie à large spectre . [61]

- **Les méningites**

La méningite nosocomiale survient pratiquement et de manière exclusive sous forme secondaire après un traumatisme cranio-cérébral ou après intervention neurochirurgicale.

Elle est considérée comme une rare complication des procédures neurochirurgicales. Cependant, les méningites nosocomiales à bacilles à Gram négatif se produisent de façon occasionnelle dans les unités de soins intensifs.

A baumannii est rarement décrit comme agent responsable de méningites nosocomiales .[62]

- **Les infections du site opératoire**

C'est une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention en présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur et chaleur.

Il y a deux types :

-superficielle est celle qui affecte la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement.

-profonde s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement.

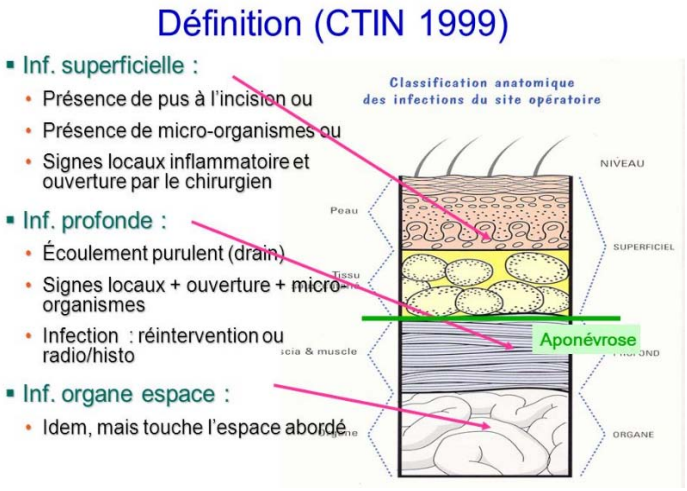


Figure 31 : Schéma explicatif d'infection du site opératoire superficielle et profonde (Dr diamantis, unité d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales, hôpital bichat)

Selon l'OMS dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 11% des patients opérés sont infectés au cours de l'intervention. En Afrique, jusqu'à 20 % des femmes ayant une césarienne contractent une infection de la plaie, ce qui compromet leur santé et leur capacité de s'occuper de leurs enfants.[63]

Mais le problème des infections du site opératoire n'est pas réservé aux pays pauvres. Aux États-Unis, elles contribuent à plus de 400 000 journées supplémentaires d'hospitalisation, augmentant les dépenses totales de 900 millions de dollars (US $) par an.[63]

- **Autres infections sévères**

Parmi les autres infections sévères à Acinetobacter, ont été décrites les méningites secondaires , des endocardites sur prothèse, des infections cutanéomuqueuses extensives chez les grands brûlés sont parmi les plus sévères des infections à Acinetobacter [64].

La mortalité due à ces infections varie selon les études de 16% à 43 %, et l'étude menée par The Center of Disease Control [CDC] étudiant la mortalité liée aux infections à A. *baumannii* a montré que l'A. *baumannii* était responsable d'une augmentation de la mortalité [65].

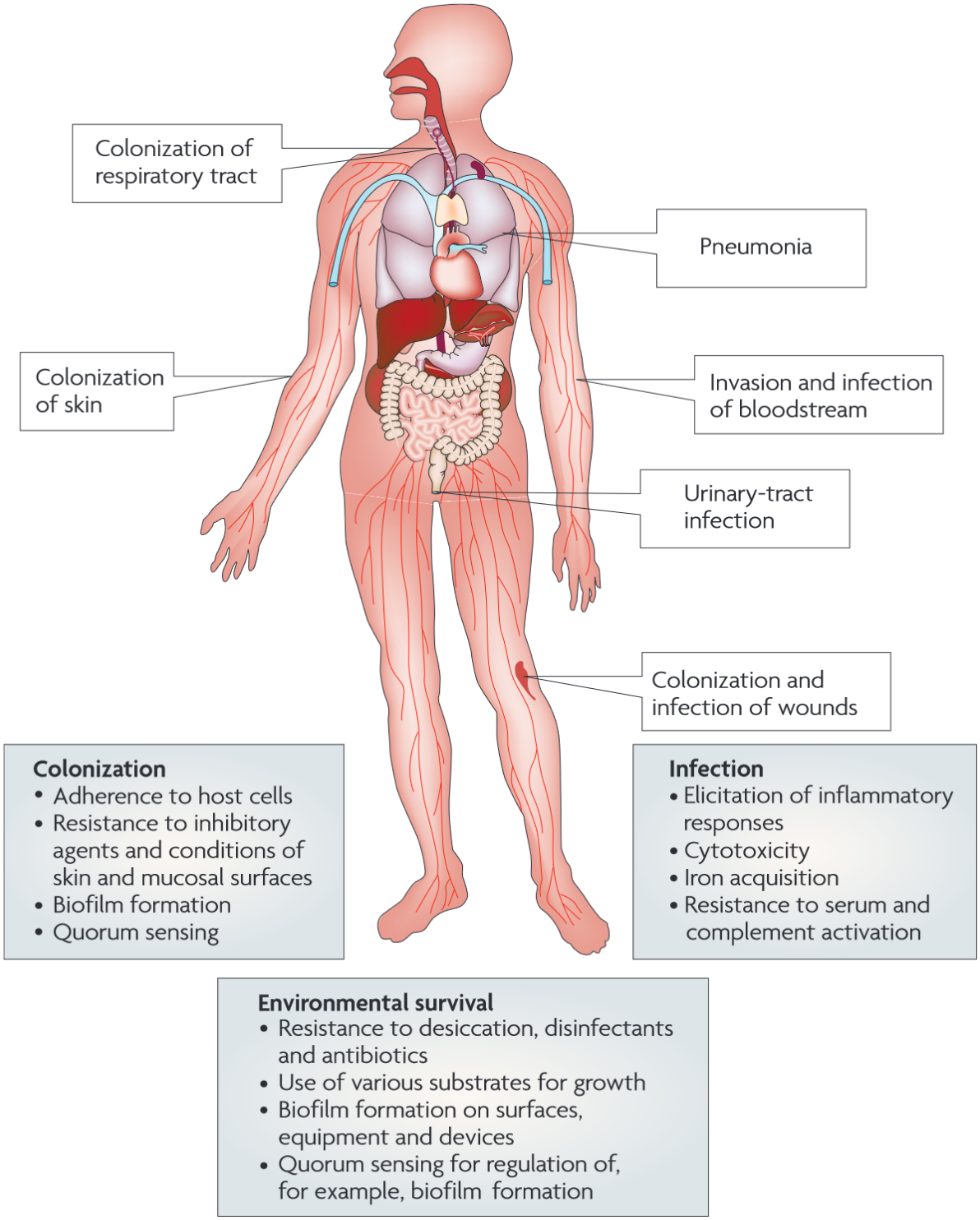


**Figure 32** : Les facteurs qui contribuent à la persistance environnementale *d'Acinetobacter baumannii*, de l'infection et de la colonisation de l'hôte.[3]

## 7. Pouvoir pathogène et virulence

Par le passé, le genre Acinetobacter était considéré comme faiblement pathogène. Mais la description de pneumonies communautaires graves à Acinetobacter indique que ces bactéries peuvent avoir un pouvoir pathogène important.

Il convient de noter que les études portant sur la virulence d'Acinetobacter sont encore peu nombreuses, notamment en comparaison avec les études portant sur l'épidémiologie et la résistance aux antibiotiques . [66]

- Le lipopolysaccharide produit par Acinetobacter présente une toxicité létale chez la souris et cette endotoxine est détectée lors de bactériémies à Acinetobacter. Il altère aussi l'action bactéricide du complément dans le sérum humain en agissant de façon synergique avec la capsule polysaccharidique.
- La production d'exopolysaccharides, décrite pour 30% des souches d'Acinetobacter protège les bactéries vis-à-vis des défenses de l'hôte.
- Le quorum-sensing est un mécanisme de régulation largement présent chez les bactéries à Gram négatif et quatre systèmes de quorum-sensing ont été décrits chez Acinetobacter. Ces systèmes semblent jouer un rôle d'auto-induction de facteurs de virulence multiples.
- Acinetobacter spp. présente une surface cellulaire de caractère hydrophobe, une caractéristique favorisant son adhérence sur des polymères (cathéters, sondes).
- Le contact entre la bactérie et les cellules de l'hôte implique des adhésines, des fimbriae ou des polysaccharides.
- La production de vérotoxine est associée à des diarrhées sanglantes et a été mise en évidence chez A. haemolyticus.
- Les sidérophores sont des protéines permettant la captation du fer de l'hôte au profit de la bactérie, or la diminution de la concentration en fer extracellulaire est un mécanisme de défense possible contre les infections.

- OmpA est une protéine de membrane externe dont la séquence est très conservée entre A. *radioresistens*, A. *baumannii* et A. *junii* et capable d'induire l'apoptose de cellules épithéliales de l'hôte.
- L'activité enzymatique de certaines enzymes comme les estérases, les aminopeptidases, les uréases et les phosphatases acides, pourraient aussi jouer un rôle dans la virulence chez Acinetobacter spp.

## 8. Diagnostic biologique de l'A. *baumannii*

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

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

Des méthodes récentes basées sur la spectrométrie de masse ou des méthodes moléculaires par PCR permettent d'identifier rapidement les mécanismes de résistance aux antimicrobiens et préciser les clones spécifiques des espèces d'Acinetobacter et peuvent permettre la sélection rapide d'un traitement approprié et la mise en œuvre des efforts ciblés de lutte contre les infections [72,73].

# 9. Les antibiotiques utilisés en réanimation contre les Acinetobacter

## 9.1. Généralités sur les antibiotiques

### a. Définition

Les antibiotiques sont des agents dont la toxicité sélective résulte d'un mode d'action spécifique. Ils agissent à faible dose pour inhiber la croissance des microorganismes ou pour les détruire. Ils peuvent être produits de manière naturelle par des champignons et des bactéries ou obtenus par synthèse et hémi-synthèse .[67]

### b. Classification

Pour mieux connaitre les antibiotiques afin qu'ils soient utilisés à bon escient, on procède à leur classification selon certains critères .[68]

- Les antibiotiques ayant une même structure chimique, à l'origine de leur mécanisme d'action se classent dans une même famille ;
- Au sein d'une même famille, les antibiotiques peuvent se différencier par leur spectre d'activité et sont réunis alors dans des groupes ;
- Au sein d'un même groupe, l'activité antibactérienne est identique mais les antibiotiques peuvent se différencier par leurs propriétés pharmacologiques ou leur tolérance ;
- Peuvent être aussi classés selon l'origine de la molécule : naturelle, synthétique ou semi synthétique.

Tableau X : principales familles d'antibiotiques .*[69]*

| Familles | Caractéristiques chimiques | Sous familles |
|---|---|---|
| ***β*-lactamines** | Cycle à 4, 5 ou 6 atomes de C avec un – NH fixé au C-β. | Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames. |
| **Glycopeptides** | Heptapeptide cyclique liant un sucre (mannose, glucisamine ou glucose). | Téicoplanine, vancosamine, vancomycine. |
| **Tétracyclines** | Noyau naphtacèn – carboxamidetétracyclique lié à des substituants en position 5, 6, 7. | |
| **Macrolides et apparentés** | Anneau macrolactonique modifié par un ou plusieurs sucres. | |
| **Phénicolés** | Dérivés de l'acide dichloroacétique et d'un phénylsubtitué. | Chloramphénicoles, thiamphénicoles. |
| **Aminosides** | Aminocyclitol, lié à 2 ou rarement 3 oses. | Streptomycine. |
| **Ansamycines** | 2 cycles aromatiques liés par une longue chaine constituée d'un aminocyclitol auquel sont liés des oses. | Rifampycine, rifamycine, rifabutine. |
| **Sulfamides** | Para-aminobenzène sulfamide. | |
| **Triméthoprime** | Diaminopyrimide. | Inhibiteur compétitif la dihydrofolate-réductase. |
| **Polymyxines** | Antibiotiques peptidiques cycliques. | Polymyxines B et E. |

### c. Cible bactérienne

Les antibiotiques se différencient des antiseptiques par leur mécanisme d'action. Ils agissent à un niveau précis des structures bactériennes, dénommé « site d'action » : [68]

- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (β-lactamines, glycopeptides, fosfomycine) ;

- Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, macrolides, oxazolidinones, mupirocine, synergistines) ;
- Action sur la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides triméthoprime) ;
- Action sur les membranes (polymyxines, daptomycine).

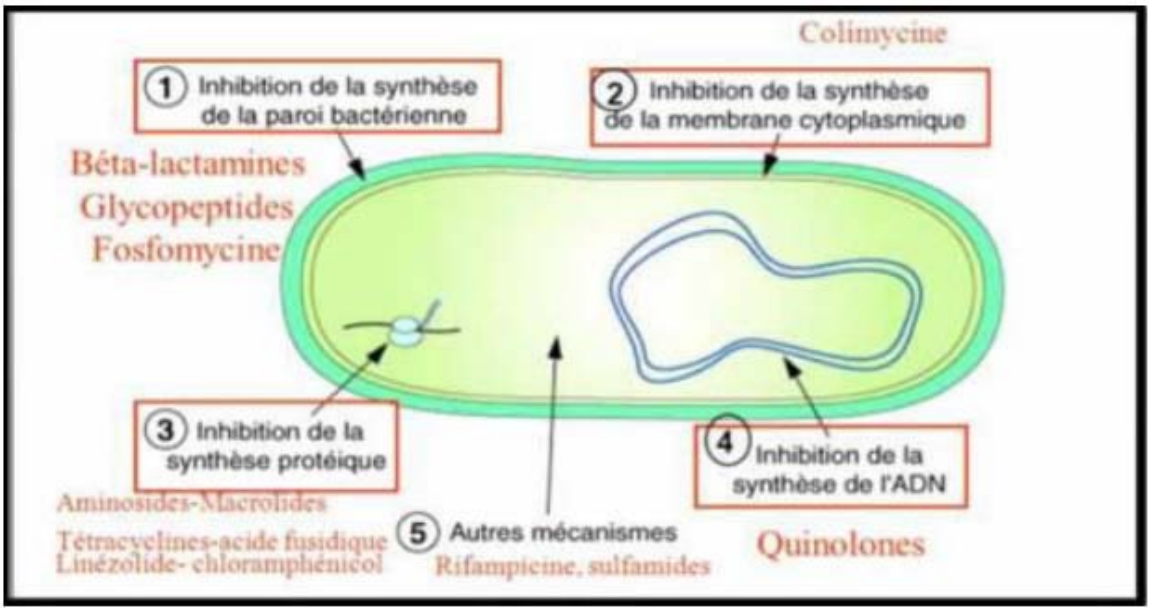


Figure 33 principaux mécanismes d'action des antibiotiques (SOMIPEV, 2017)

### 9.2. Principaux antibiotiques utilisés en réanimation et leur mode d'action

#### ➢ β-lactamines

Les β-lactamines représentent la famille d'antibiotiques la plus importante par le nombre de molécules disponibles et par le volume d'utilisation. Ces molécules ont la même structure chimique de base : le cycle β-lactame.

À partir de ce cycle, quatre sous-familles ont été développées par adjonction de chaînes latérales, les deux premières étant de très loin les plus importantes [70]:

 Les pénicillines (ou pénames), sont constituées d'un nombre important de molécules dont les principales sont :

- Benzylpénicillines : pénicilline G.
- Aminopénicillines : ampicilline, amoxicilline.
- Uréidopénicillines : pipéracilline.
- Carboxypénicillines : carbénicilline, ticarcilline.

Les céphalosporines (ou céphèmes) :

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

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

Les carbapénèmes (ou pénèmes), sont des ATBs à large spectre.

Les monobactames.

➢ **Aminosides ou aminoglycosides**

Les aminosides sont des bases avec une activité antibactérienne optimale en pH alcalin. Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides [70].

➢ **Quinolones / Fluoroquinolones**

Les quinolones et les fluoroquinolones agissent par inhibition de la réplication de l'ADN bactérien. La gyrase est une enzyme qui contrôle l'enroulement en super hélice de l'ADN durant sa réplication.

Les antibiotiques de cette famille se lient sur le complexe ADN-gyrase et inhibent la fonction de cette enzyme avec comme conséquence l'emmêlement de la double hélice durant la réplication des chromosomes bactériens. Ce faisant, ils conduisent à la mort bactérienne .[70]

Le tableau ci-dessous (XI) résume les molécules antibiotiques les plus actives sur l'A. Baumannii, leurs familles et leurs modes d'action.

*Tableau XI : Classification des antibiotiques actifs sur A. baumannii :[71]*

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

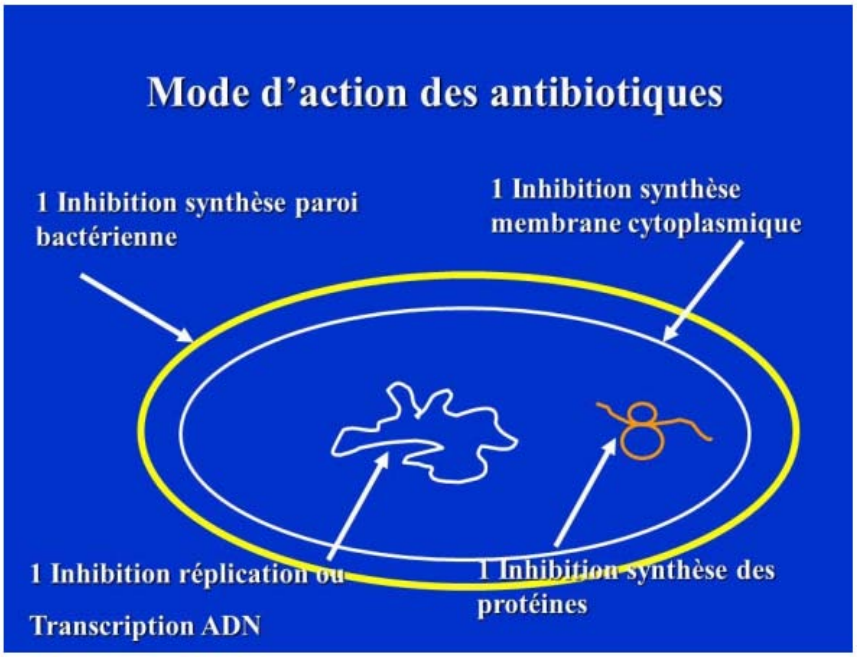


Figure 34 : Mode d'action des antibiotiques

## 10. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

La réalisation et l'interprétation de l'antibiogramme de l'A. *baumannii* se fait selon les normes des comités d'antibiogrammes experts [9].

Dans un premier temps, l'antibiogramme « standard » peut suffire aux choix thérapeutiques pour les souches sensibles aux carbapénèmes. Mais devant les souches multi-résistantes, des molécules moins classiques ayant fait leurs preuves en thérapeutique méritent d'être testées tel les Tétracyclines, la Tigécycline ou la Rifampicine [74].

### 10.1. Mécanismes de résistance d'A. *baumannii* aux antibiotiques :

Il existe deux grands types de résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise.

La résistance intrinsèque (ou naturelle) est présente chez toutes les bactéries de même espèce ou du même genre bactérien. Elle délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par

exemple la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité [glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc]. [72]

A l'inverse, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches . [72]

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance :

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

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

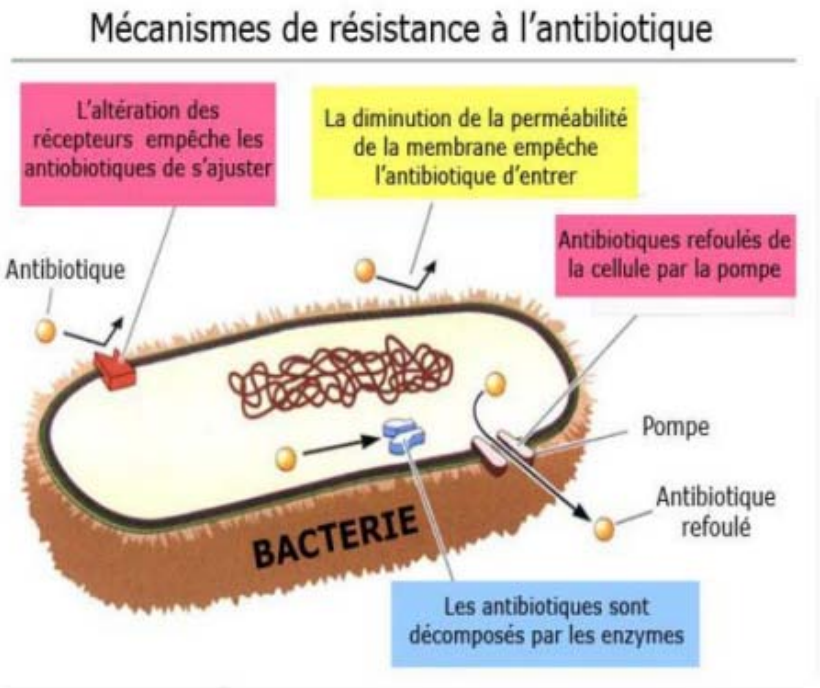


**Figure 35 :** mécanisme de résistance aux antibiotiques *[73]*

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes :

-Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance.

-soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.

**a. Résistance naturelle :**

*A. baumannii* est une espèce qui dispose d'un arsenal enzymatique extrêmement vaste et divers pour contrecarrer l'action antibiotique. Cette espèce possède des mécanismes de résistance naturelle aux bêtalactamines, correspondant principalement à la production d'une céphalosporinase chromosomique [bêtalactamase de type Amp]. [74]

Cette enzyme peut être hyperproduite lorsque la séquence d'insertion ISAbal apportant des séquences promotrices fortes est insérée en amont du gène codant pour cette AmpC. A.

*baumannii* possède également de manière naturelle une oxacillinase ayant une faible activité carbapénèmase [OXA-69], mieux mise en évidence par la biologie moléculaire. [74]

Des résistances naturelles de *A. baumannii* sont décrites vis-à-vis des antibiotiques suivants : [74]

- **Pénicillines A [Ampicilline, amoxicilline]** ;
- **Céphalosporines de première et deuxième génération** ;
- **Ertapénème** ;
- **Fosfomycine** ;
- **Triméthoprime** ;
- **Furanes.**

**b.Résistance acquise :**

***b.1. Résistance aux bêtalactamines :***

Les bêtalactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance. Ils présentent une analogie structurale avec l'acylD-alanyl-D-alanine précurseur du peptidoglycane. Elles se fixent donc de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline [PLP]. [23]

La résistance de *A. baumannii* aux bêtalactamines peut être due à la production de Pénicillinases (TEM1, TEM2, CARB5) et /ou de Céphalosporinases. A ce propos, il a été défini quatre types de résistance aux bêtalactamines :[51]

- **Phénotype I** : souche sauvage, sensible à la ticarcilline et aux céphalosporines de 3ème génération, résistante aux Aminopénicillines et aux Céphalosporines de 1ère et 2ème génération par production d'une céphalosporinase chromosomique non inductible.
- **Phénotype II** : souche sensible aux céphalosporines de 3ème génération, résistante à la Ticarcilline par production de pénicillinase plasmidique.

- **Phénotype III** : souche sensible ou intermédiaire à la Ticarcilline, sensible à l'imipénème et l'association piperacilline+tazobactam, résistante aux céphalosporines de 3ème génération par hyperproduction de la céphalosporinase plasmidique.
- **Phénotype IV** : souche résistante à toutes les bêtalactamines, excepté à l'imipénème, par production d'une pénicillinase et l'hyperproduction de la céphalosporinase.
- **Phénotype V** : souche résistante à toutes les bêtalactamines, y compris l'imipénème,par production d'une pénicillinase, et l'hyperproduction de la céphalosporinase et la production de la carbapénémase.

#### *b.2. Résistance acquise aux carbapénèmes :*

L'imipenème, ou encore le Méropénème sont commercialisés depuis plus de 15 ans et restent souvent comme dernier recours thérapeutique, ils étaient considérés comme traitements de choix des infections à *A. baumannii*. Cependant cette place est mise en cause, suite à la découverte d'enzymes nouvelles, dont la plupart sont transférables . [75]

Les métallo Bêtalactamases donnent une résistance élevée aux carbapénèmes ainsi qu'à toutes les autres Bêtalactamines à l'exception de l'Aztréonam [75]. Elles posent un réel problème de santé publique comme le NDM-1 par leur grande capacité de dissémination .[76]

Chez A.*baumannii*, les carbapénèmases sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce [oxacillinases de types OXA23, OXA40, OXA58]. Cette résistance aux carbapénèmes associe souvent la production de carbapénèmases à une imperméabilité membranaire expliquant le haut niveau de résistance aux antibiotiques . [77]

- **Mécanismes enzymatiques**

  - <u>Carbapénèmases de classe B</u>

Les β-lactamases de classe B « Appelée métallo-β-lactamases (MBLs) » ont besoin d'un atome de zinc pour détruire les β-lactamines, elles sont inhibees par l'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) [76].

Les déterminants MBLs les plus décrit chez A. baumannii sont les dérivés de type IMP, VIM, SIM et NDM. Un des derniers déterminants décrits, NDM-1 (New-Delhi Métallo- β -Lactamase), a notamment largement été médiatisé et son importante capacité de dissémination cause un réel problème de santé publique[78] .

- Carbapénèmases de classe D

Les oxacillinases en général hydrolysent l'oxacilline, la méthiciline, cloxacilline et la benzylpénicilline, et leur activité est inhibée par NaCl , De plus, elles sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique.[41]

La plupart des β -lactamases de type OXA n'hydrolysent pas de façon significative les C3G/C4G mais l'évolution par mutation(s) ponctuelle(s) vers un élargissement du spectre a dû avoir lieu comme pour les dérives de TEM/SHV [79].

Des oxacillinases aux propriétés de carbapénèmases sont identifiés chez A. *baumannii*, ces oxacillinases sont de trois grands types : OXA-23, OXA-24/OXA-40 et OXA-58. Elles confèrent des degrés variables d'hydrolyse des Carbapénèmes dépendant de leur niveau d'expression[41] .

Les oxacillinases (CHDLs) telles que OXA-23, initialement dénommée ARI-1 « Acinetobacter résistant à l'Imipeneme-1 » a été identifiée pour la première fois en Ecosse [80].

Le gène OXA-23, chez A. baumannii, a été décrit sur plusieurs types de transposons (Tn 2006, Tn2007 et Tn2008) localisés au sein du chromosome ou sur différents plasmides, démontrant la grande diversité des voies de disséminations de l'enzyme [81].

- **Mécanismes non enzymatiques**

Un système d'efflux AdeABC a été identifié chez A. baumannii. Il est régulé par un système à deux composants, et est responsable de la résistance aux aminosides, tétracyclines, érythromycines, chloramphénicol, triméthoprime et aux fluoroquinolones . [82]

La modification de la cible des β-lactamines par mutation ou l'utilisation par la bactérie de transpeptidases alternatives pour la synthèse du peptidoglycane peuvent générer une résistance bactérienne . [83]

En plus des β-lactamases, la résistance au carbapénèmes chez A. *baumannii* peut aussi résulter de modifications de protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou de porine. Plusieurs porines, incluant la 33-kDa CarO protéine, constituant un canal protéique permettant l'entrée des carbapénèmes peuvent être impliquées dans la résistance aux carbapénèmes [83] .

### *b.3. Résistance aux aminosides :*

La résistance aux aminosides est due à l'acquisition d'éléments génétiquement mobiles (plasmides, d'intégrons ou de transposons) responsables de la production d'enzymes modificatrices inactivant les aminosides [15,106]. La résistance aux aminosides a également été associée à l'expression de systèmes d'efflux actifs [1].

Les trois types d'enzymes inactivant les aminosides ont été décrits chez A.*baumannii* : aminoside acétyltransférase AAC, aminoside nucléotidyl-transférase ANT, aminoside phosphotransférase APH[84].

Les gènes codant pour des enzymes inactivant les aminosides sont sous forme de gènes cassettes au sein des intégrons chez Acinetobacter spp .[27]

Plus récemment, des methylations de l'ARNr 16S par des méthylases, les ARNr 16S méthylases (ArmA et RmtA) par l'acquisition des gènes codant des méthylases de l'ARN ribosomal 16S, ces enzymes méthylent l'ARN ribosomal 16S et rendent inactifs tous les aminosides à l'exception de la streptomycine, la spectinomycine et la néomycine, ont été décrites chez des souches d'A.*baumannii* isolées à travers le monde. En plus la résistance aux aminosides est également associée à des mécanismes d'efflux actifs .[85]

### *b.4. Résistance aux fluoroquinolones :*

La résistance aux Fluoroquinolones est apparue suite à la généralisation du recours à ces antibiotiques en thérapeutique. Le principal mécanisme de résistance est dû à des mutations au niveau des gènes gyrA et parC, gènes à l'origine de l'ADN gyrase et du topoisomérase IV, enzymes qui permettent le maintien de l'intégrité de l'hélice pendant le processus de réplication de l'ADN.

Ces mutations induisent des cassures dans l'ADN conduisant à la mort bactérienne. Ainsi possède des systèmes d'efflux qui jouent un rôle important dans la résistance aux fluoroquinolones [82].

### *b.5. Résistance à la colistine :*

La résistance aux polymyxines reste rare mais augmente avec l'utilisation croissante de cet antibiotique. La Colistine est un agent antimicrobien cationique amphiphile qui interagit avec le composant de lipide A des lipopolysaccharides de la membrane externe (LPS), et provoque ainsi la mort cellulaire en les perturbant [86].

Les mécanismes de résistance qui ont été récemment décrits impliquent la modification de la membrane externe des lipopolysaccharides [87,88].

### *b.6. Définition des multi-résistances A. baumannii–MDR (ABMR) , A.baumannii-XDR et A.baumannii-PDR*

Différentes définitions des termes MDR (multidrug-resistant) et PDR (Pandrug-resistant) ont été utilisées dans la littérature pour désigner des souches d'A.*baumannii* résistantes aux antibiotiques, cette diversité était une source de confusion pour les chercheurs et les cliniciens [89].

Peleg et al, ont suggéré de définir une souche A.*baumannii*-MDR si elle présente au moins deux résistances parmi cinq types de molécules :

-céphalosporines à large spectre (ceftazidime ou céfépime),

- imipénème ou méropénème,

-β-lactamine plus inhibiteur (ampicilline-sulbactam ou ticarcilline-acide clavulanique),

-fluoroquinolones (ciprofloxacine ou levofloxacine) et

-aminosides (gentamicine, tobramycine, ou amikacine). [27]

Selon Falagas et al, un A. *baumannii* se définit comme PDR s'il résiste aux pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactams, quinolones, aminoglycosides, polymyxines, sulbactam, à une cycline (minocycline ou doxycycline) et tigecycline [89].

Récemment, ECDC (Centre Européen pour le contrôle et la prévention des maladies) et le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ont décidé de créer une standardisation internationale de la terminologie des profils de résistance acquis MDR (multidrug-resistant) , XDR (extensively drug-resistant) et PDR (pandrug-resistant) , chez les bactéries responsables d'infections nosocomiales, entre autre chez Acinetobacter spp.

Les critères d'interprétation recommandés sont celles de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) et/ou de la FDA (US Food and Drug Administration).

-Une souche MDR est définie par une résistance à au moins un agent parmi trois catégories d'antimicrobiens.

-Une souche XDR est définie par une résistance à tous les agents, à l'exception de deux ou moins parmi les catégories d'antibiotiques.

-Une souche PDR est définie par une résistance à tous les agents antimicrobiens dans toutes les catégories [90]

### 10.2. Les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques :

#### a. La résistance chromosomique :

La résistance chromosomique compte pour au moins 5% de la résistance rencontrée en clinique. Elle est souvent stable et tire son origine soit d'un gène de résistance (ex : ampC) ou de mutations ponctuelles dans un gène bactérien qui altèrent la cible d'un antibiotique . [91]

Cette résistance, bien que de support chromosomique, n'est pas figée :

- Des enzymes AmpC présentant des modifications structurales, par mutations ou délétions de nucléotides, ont été décrites . [91]
- Ces enzymes peuvent être hyperproduites, par modification de leur régulation . [92]
- Après mobilité, les gènes codant pour ces enzymes ont également été observés sur des plasmides : AmpC plasmidique .[93]

#### b. La résistance extra-chromosomique :

##### *b.1. Les séquences d'insertion :*

Les séquences d'insertion (IS) sont la forme la plus simple d'un élément transposable, généralement de taille inférieure à 2,5kb, capables de se déplacer de façon autonome dans les génomes microbiens et ne codent que pour leur propre transposition. [94]

Ces structures sont très répandues dans le genre Acinetobacter [94]. Elles ne constituent pas elles-mêmes un support de la résistance aux antibiotiques mais sont susceptibles d'interférer dans la régulation de certains mécanismes qui y sont impliqués. ISAba1 est une séquence d'insertion qui apporte une séquence promotrice importante et donc une surexpression de certains gènes intrinsèques (blaADC et blaOXA-51-like) ou acquis (blaOXA-23-like) d'A. *baumannii* .[95]

ISAba1 pourrait également être responsable de la mobilité du gène OXA-23 en s'insérant sur les deux côtés du gène au sein du transposon composite Tn2006, ou en une seule copie située en amont ou en aval du gène au sein du transposon Tn2008 . [96]

ISAba2, ISAba3, IS18, et ISAba825 pourraient également fournir de forts promoteurs pour blaOXA-58-like [97]alors qu'une seule copie d'ISAba4 associée au gène blaOXA-23 au sein du transposon Tn2007 peut également être responsable de la surexpression et pourrait permettre la mobilisation du gène . [96]

Une analyse de séquence de l'environnement génétique de blaNDM-1 chez une souche d'A. *baumannii* isolée en Allemagne a révélé la localisation chromosomique de blaNDM-1 de 10.5 kb flanquée entre deux copies d'ISAba125 . De plus, ISAba825 et ISAba125 ont été trouvés responsables de la réduction de la sensibilité aux carbapénèmes par inactivation du gène carO, gène codant pour un canal Protéique de la membrane externe associée à l'afflux des carbapénèmes chez A. *baumannii* . [98]

### *b.2. Les transposons :*

Ils représentent un autre support génétique de la résistance. C'est un élément génétique mobile, formé d'une séquence d'ADN sans existence autonome stable, mais cette séquence est capable de promouvoir sa propre translocation grâce à la présence d'un gène codant pour une transposase. [98]

L'intégration d'un transposon est réalisée soit sur un plasmide, soit sur le chromosome, le plus souvent dans une région riche en AT. Les plus célèbres transposons sont les transposons composés, Tn5, Tn9 et Tn10, ils ont acquis leur notoriété pour les gènes de résistance aux antibiotiques qu'ils portent et ont été retrouvés sur les plasmides de plusieurs souches cliniques. [98]

### *b.3. Les intégrons :* [99]

Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Ces dernières sont des éléments mobiles capables de s'intégrer ou de s'exciser par un mécanisme de recombinaison, spécifique de site, lié à l'intégrase.

A la différence des plasmides, les intégrons sont incapables d'autoréplication. Ils sont obligatoirement portés sur un réplicon de nature chromosomique ou plasmidique.

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

## 11. Traitement

Le traitement des infections causées par A. *baumannii* est de plus en plus compliqué et cause un dilemme en pratique hospitalière à cause de la résistance croissante aux antibiotiques habituellement utilisés en milieu hospitalier [70].

Les Carbapénèmes restent les antibiotiques de référence des infections à A. *baumannii* [18]. L'antibiothérapie doit idéalement inclure simultanément une Bêtalactamine (Ticarcilline, C3G, IMP) et un Aminoside lorsqu'il est actif pour une activité synergique et rapidement bactéricide afin de prévenir l'émergence de la résistance mais quand les Aminosides ne sont pas actifs, l'association peut se faire avec une Fluoroquinolone . [88]

Il existe peu de différences d'activité entre les différentes molécules de Carbapénèmes (Imipénème [IMP], Méropénème et Doripénème) à l'exception de l'Ertapénème qui n'est pas actif sur le genre Acinetobacter . [100]

L'association Ticarcilline/Acide clavulanique, Pipéracilline/Tazobactam ou Sulbactam seul pourraient être utilisés pour le traitement des infections urinaires à Acinetobacter en associant avec le traitement le drainage des sites de suppuration et le retrait de tout matériel invasif infecté. [101]

La Rifampicine reste active sur près de la moitié des souches d'Acinetobacter avec une activité bactéricide, y compris sur les souches résistantes aux Carbapénèmes mais elle sera toujours utilisée en association avec un autre antibiotique. [101]

La Tigécycline, quant à elle, est un dérivé de la Minocycline qui a prouvé son efficacité sur l'A.*baumannii* in vitro lors de plusieurs études avec une CMI intéressante mais peu d'études ont exploré son activité in vivo car cet antibiotique est dans la majorité des cas utilisé en association avec d'autres molécules.[102,103]

La Colistine methansulfonate est administrée par voie intraveineuse et se transforme au niveau du sang en molécule active, le sulfate de Colistine.[88]

C'est actuellement un des traitements de dernier recours des infections à A*. baumannii* multirésistants y compris aux Carbapénèmes seule ou en association avec d'autres antibiotiques comme la Tigécycline, l'Ampicilline-Sulbactam, la Rifampicine et les Carbapénèmes. [104]

# II. Discussion des résultats

## 1. Epidémiologie de *l'Acinetobacter baumannii*

### 1.1. Répartition des isolats d'*A. baumannii* selon les sexes

Dans le cadre de notre étude nos résultats sont similaires à l'étude de Marrakech HMA 2022 et IBN TOFAIL 2022 avec un sexe ratio de 2,33 et 2,72, ce qui reste relativement un taux très élevé (sexe ratio ≈ 3) par rapport aux autres études faites à Rabat, Marrakech CHU, Tunisie, Inde et Bulgarie qui présentent un taux aux alentours de 1,2 - 2.

Ce résultat peut être due à l'absence de service de gynécologie-obstétrique et réanimation maternelle dans IBN TOFAIL Marrakech et HMA Marrakech

L'association des infections à A. *baumannii* aux conditions sous-jacentes comme le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète ainsi que d'autres pneumopathies chroniques, peut expliquer cette différence marquée entre les deux sexes .

Tableau XII : Comparaison du sexe ratio : Au Maroc et Maghreb

| | Rabat 2016 [105] | Marrakech CHU 2016 [106] | Marrakech HMA 2022 [107] | Marrakech Ibn Tofail 2022 [108] | Meknès HMMI 2017 [73] | Tunisie 2018 [109] | Notre étude Marrakech HMA 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sexe ratio | 1,9 | 1,7 | 2,33 | 2,72 | 2,07 | 1,77 | **2,93** |

Tableau XIII : Comparaison du sexe ratio : Sur l'échelle internationale

| | Inde 2018 [110] | Turquie 2021 [111] | Bulgarie 2018 [112] | Italie 2021 [113] | Pakistan 2021 [114] | Notre étude Marrakech HMA 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sexe ratio | 1,7 | 1,2 | 1,5 | 2,08 | 1,6 | **2,93** |

### 1.2. Répartition des isolats d'Acinetobacter *baumannii* selon les services hospitaliers :

Les souches d'A. *baumannii* isolées proviennent en grande proportion (74%) des patients hospitalisés dans les services de réanimation. Ces résultats rejoignent les données de la littérature étant donné que la réanimation est toujours comme chef de file des services pourvoyeurs d'infection à A. *baumannii* mais avec des taux variables.

Le taux retrouvé dans cette étude est proche de celui rapporté au CHU Marrakech (62%) [106], l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech en 2022 (66%) [107] et en inde (68,5%) [110] . Cependant à Meknès HMMI 2017 [73] et Jordanie 2022 [115] les services chirurgicaux ont présenté respectivement le pourcentage le plus élevé (47%) et (37,3%) .

Les patients au niveau du service de réanimation présentent un risque plus élevé à développer une infection à A. *baumannii* . Ceci est due à la sévérité des pathologies sous-jacentes, l'hospitalisation prolongée, le recours à une antibiothérapie à large spectre et l'utilisation de multiples procédures invasives notamment : intubation, sonde vésicale, cathéters centraux. [116]

Quant à la disparité entre les taux, elle peut être expliquée par les différences de capacité des services de réanimation et leur proportion par rapport à la capacité globale de l'hôpital.

Les services chirurgicaux ont représenté dans cette étude le deuxième lieu de provenance des isolats d'A. *baumannii* (10%).

Des études nationales menées au CHU de Marrakech 2016 et à Rabat 2016 classent les services chirurgicaux en 3ème .[105]

**Tableau XIV : Comparaison de répartition de *l'A. baumannii* selon les services d'activités**

| | RABAT 2016 [105] | Marrakech CHU 2016 [106] | Meknès 2017 [73] | Marrakech HMA 2022 [107] | Inde 2018 [110] | Grèce 2017 [117] | Jordanie 2022 [115] | Notre étude Marrakech HMA 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Réanimation | 54,90 % | 62% | 22,5% | 66% | 68,5% | 54% | 33,3% | **74%** |
| Services chirurgicaux | 8,40% | 18% | 47,5% | 5,30% | 10,65 % | 18,5% | 37,3% | **10%** |
| Services médicaux | 36,70 % | 20% | 12,5% | 3,70% | 17% | 27,5% | 25,8% | **9%** |

### 1.3. Répartition des isolats d'A. baumannii selon la nature des prélèvements en réanimation

La répartition des isolats d'*A. baumannii* selon la nature des prélèvements a révélé une prédominance des prélèvements broncho-pulmonaires [74%,], suivis par les hemocultures [12%].

Notre étude rejoint la littérature comme c'est le cas pour Marrakech CHU 2016 , Marrakech HMA 2022 et en Turquie 2019 .[106,107,118]

Tandis qu' au Pakistan 2021 [114] la biopsie était le type de prélèvement le plus utilisé (48%) et à Meknès HMMI 2017 [73] les prélèvements urinaires étaient en chef de file par un pourcentage de 47,5% .

**Tableau XV : Comparaison de la répartition des souches *d'A. baumannii* selon la nature des prélèvements en réanimation HMA**

| | Marrakech CHU 2016 [106] | Marrakech HMA 2022 [107] | Meknès 2017 [73] | Marrakech Ibn Tofail 2018 [108] | Turquie 2019 [119] | Pakistan 2021 [114] | Notre étude Marrakech HMA 2023 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Broncho-pulmonaire | 35% | 55% | 20% | 38% | 48% | _ | **74%** |
| Hémocultures | 14% | 6% | 2,5% | 40% | -- | 30% | **12%** |
| Kt veineux | 12% | 5% | -- | 4% | -- | -- | **6%** |
| Urinaire | 15% | 22% | 47,5% | 18% | 7% | 15,5% | **4%** |
| Pus | 14% | 8% | 20% | -- | 15% | 30% | **2%** |
| Biopsie | 2% | 1% | | --- | -- | 48% | **1%** |

Les infections à Acinetobacter spp sont généralement impliquées dans les sites anatomiques ayant une forte teneur en fluides se manifestant par une pneumonie, bactériémie, infection des voies urinaires, méningite et l'infection des plaies. [120]

Plusieurs études ont montré que la fréquence élevée des pneumopathies à A. *baumannii* est associées à la ventilation mécanique, ce qui entraine les séjours prolongés dans les services de réanimation, l'acquisition rapide de résistance aux antibiotiques couramment utilisés et une mortalité élevé qui varie de 45,6 à 84,3 % selon les auteurs [120,121]

## 2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats d'A. *baumannii* à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2017 et 2022 :

### 2.1. Profil de résistance des isolats d'A. *baumannii* au service de réanimation :

Les résultats en termes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans cette étude sont alarmants.

Tableau XVI : Comparaison des taux de résistance à *A. baumannii* : Au Maroc

| ANTIBIOTIQUES | Meknès HMMI 2017 [73] | Marrakech CHU 2016 [106] | Marrakech HMA 2022 [107] | Rabat 2015 [105] | Casablanca 2017 [122] | Notre étude |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AMIKACIN (AK) | 78% | 36% | 48% | 59,1% | 66% | 87% |
| Céfépime (FEP) | 100% | _ | 98% | 94,66% | --- | 94% |
| Céfotaxime (CTX) | 100% | 95% | 98% | _ | 99% | 92% |
| Ceftazidime (CAZ) | 100% | 95% | 96% | 95,8% | 86% | 95% |
| Ciprofloxacine (CIP) | 100% | 92% | 98% | 96,6% | 88% | 93% |
| Tobramycine (TM) | _ | 82% | 63% | _ | 44% | 83% |
| Gentamycine (GM) | 100% | 82% | 65% | _ | 78% | 88% |
| Imipenème (IMP) | 100% | 92% | 85% | 87,7% | 76% | 87% |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | _ | 95% | 89% | _ | 96% | 82% |
| Ticarcilline (TIC) | _ | _ | 98% | _ | --- | 89% |
| Ticarcilline + Clavulanique Acid (TCC) | _ | _ | 89% | _ | --- | 90% |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | _ | _ | 90% | _ | 77% | 79% |
| Colistine (CS) | 0% | 0% | 0% | 1,68% | 1% | 0% |

*Tableau XVII : Comparaison des taux de résistance à A.baumannii : Sur l'échelle Internationale*

| ANTIBIOTIQUES | Grèce 2016 [123] | Pakistan 2021 [114] | EURECA 2021 [124] | Bulgarie 2023 [112] | Notre étude |
|---|---|---|---|---|---|
| AMIKACIN (AK) | 62,5% | 27,2% | 95,6% | 98,6% | 87% |
| Céfépime (FEP) | 97,6% | 63,3% | _ | _ | 94% |
| Céfotaxime (CTX) | 97,6% | -- | _ | _ | 92% |
| Ceftazidime (CAZ) | 98,6% | 27,2% | _ | _ | 95% |
| Ciprofloxacine (CIP) | 96,8% | 100% | 100% | _ | 93% |
| Tobramycine (TM) | 71,4% | -- | 80,9% | 86,3% | 83% |
| Gentamycine (GM) | 88,6% | 40% | 92,9% | 89% | 88% |
| Imipenème (IMP) | 94,7% | 22% | 99,6% | 100% | 87% |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | 97,8% | 27,2% | | _ | 82% |
| Ticarcilline (TIC) | 97,6% | -- | | _ | 89% |
| Ticarcilline + Clavulanic Acid (TCC) | _ | -- | | | 90% |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | 67% | -- | | 75,3% | 79% |
| Colistine (CS) | 3,4% | 0% | | 0% | 0% |

- **Résistance aux Bêtalactamines**

Dans notre étude, les taux de résistance en réanimation sont :

-C3G : 95% Ceftazidime, Céfépime 94%, Céfotaxime 92%,

-C4G : 94% Céfepime,

-l'association Ticarcilline + Acid clavulanique 90%.

Quant aux :

-Service chirurgicaux : 91% - 78%, (Tableau V)

-les autre services : 86% - 66% (Tableau VI)

Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires avec des taux de résistance élevés aux bêtalactamines, notamment dans une étude menée à Meknès HMMI 2017 (100%) [73], à Marrakech CHU 2016 (>92%) [106], Casablanca 2017 (>76%) [122] , et Grèce 2016 (>94%)[123].

Le vaste éventail de mécanismes de résistance aux antimicrobiens décrits pour A. *baumannii* est impressionnant et rivalise avec ceux d'autres pathogènes gram-négatifs non fermentatifs [42], [125].

L'émergence mondiale rapide des souches d'A. *baumannii* résistantes à tous les bêtalactamines, y compris les carbapénèmes, illustrent le potentiel de cet organisme à réagir rapidement aux changements de pression environnementale sélective. [27,126]

En effet l'A.*baumannii* possède naturellement des mécanismes de résistance aux bêtalactamines, notamment l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique, auxquels va se rajouter sa capacité à acquérir facilement de la résistance en impliquant plusieurs mécanismes de résistance enzymatique, par efflux et imperméabilité [27,100].

- **Résistance aux Aminosides**

La résistance aux aminosides dans notre étude est 87% pour l'Amikacine et 88% pour la Gentamycine . (Tableau XVII)

On constate que la résistance à la Gentamycine reste aux alentours de 90% au niveau national et international à l'exception de l'étude faite au Pakistan 2021 où le taux de résistance à la gentamycine était de 40% .

Pour l'Amikacine , le taux de résistance est comparable à l'échelle nationale ainsi qu'internationale et reste aux alentours de 88% , à l'exception des études faites au Pakistan 2021, Grèce 2016 , Marrakech CHU 2016 , Marrakech HMA 2022 et Casablanca 2017 , où le taux était plus bas et aux alentours de 50% .

La dissémination de la résistance aux Aminosides est rapide étant donné que les gènes codant pour les enzymes inactivatrices sont portés par les plasmides, les transposons ou les cassettes au niveau des intégrons [87] .

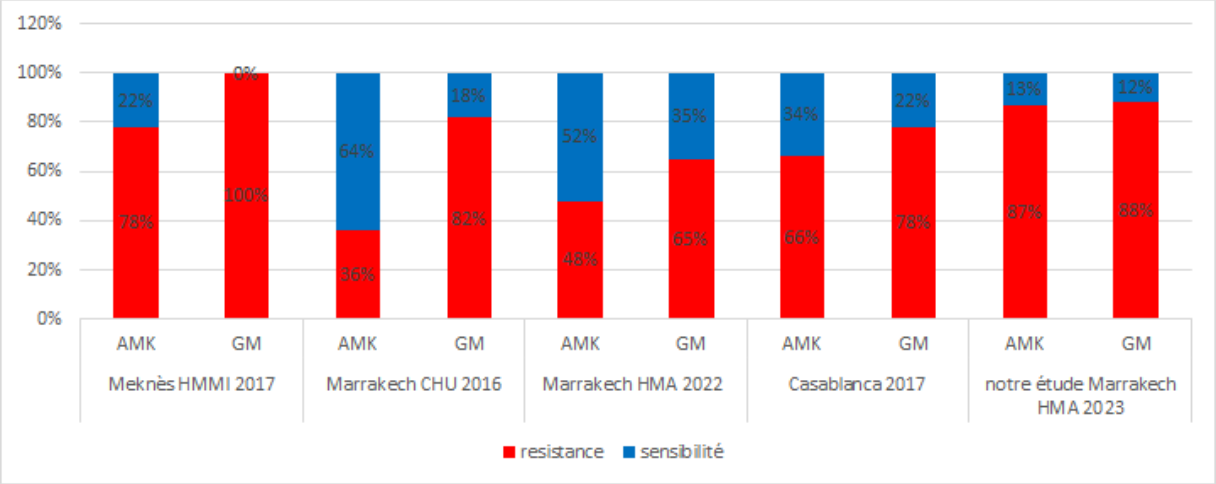


Figure 36 : comparaison du profil de résistance des Aminoside au Maroc

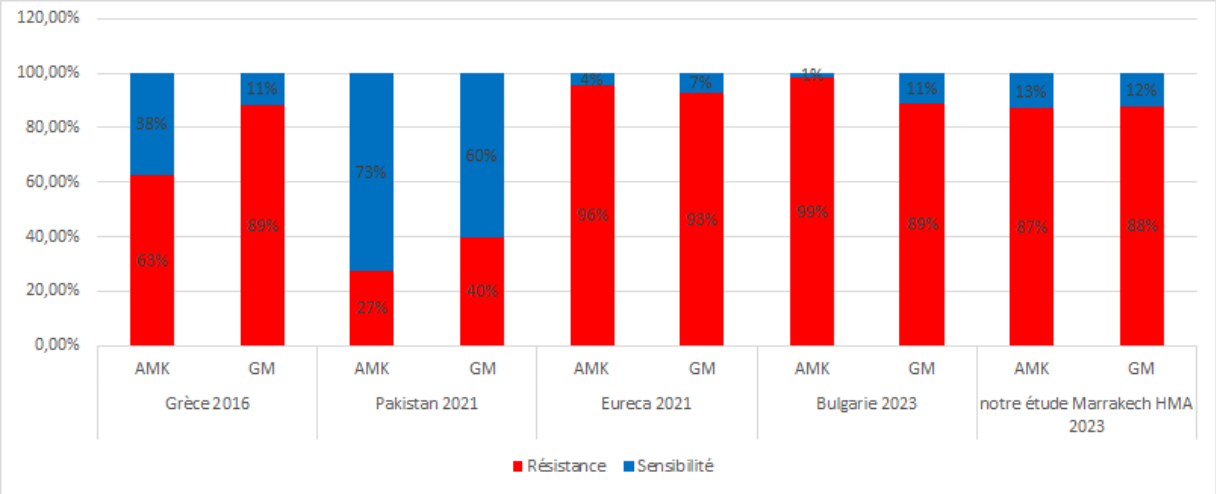


Figure 37 : comparaison du profil de résistance des Aminoside à l'échelle internationale

- **Résistance aux fluoroquinolones**

Le taux de résistance à la Ciprofloxacine rapporté dans notre étude est de 93%. Ce taux est proche de celui rapporté dans la majorité des études nationales et internationales précitées dans les figures ci-dessous. (Tableau 38, 39)

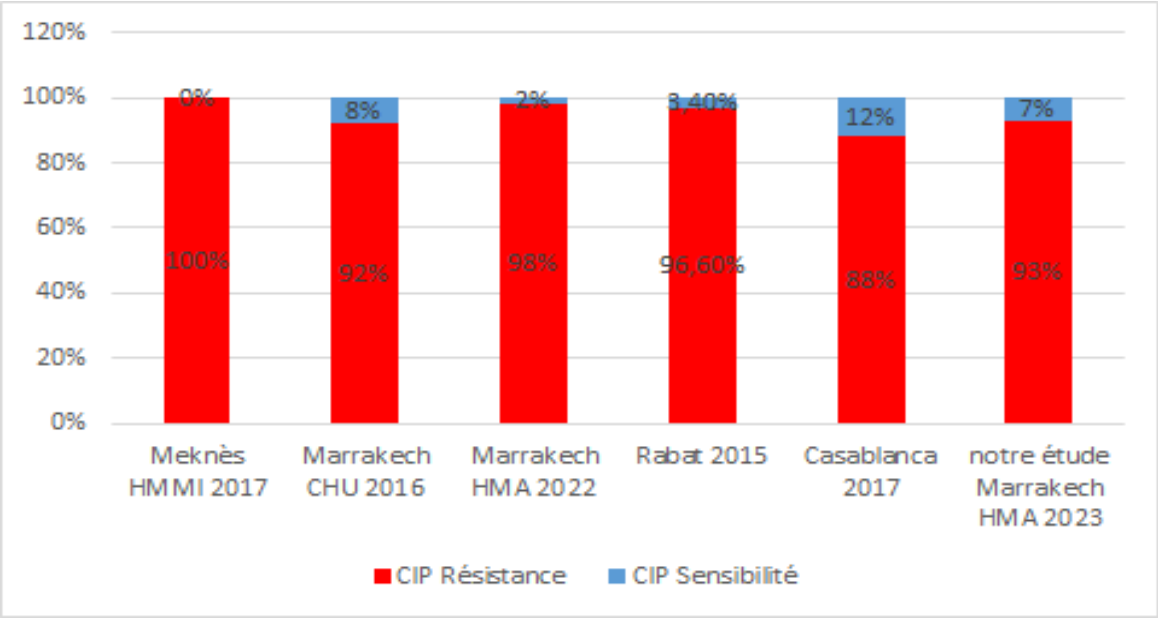


Figure 38 : comparaison du profile de résistance de la ciprofloxacine au Maroc

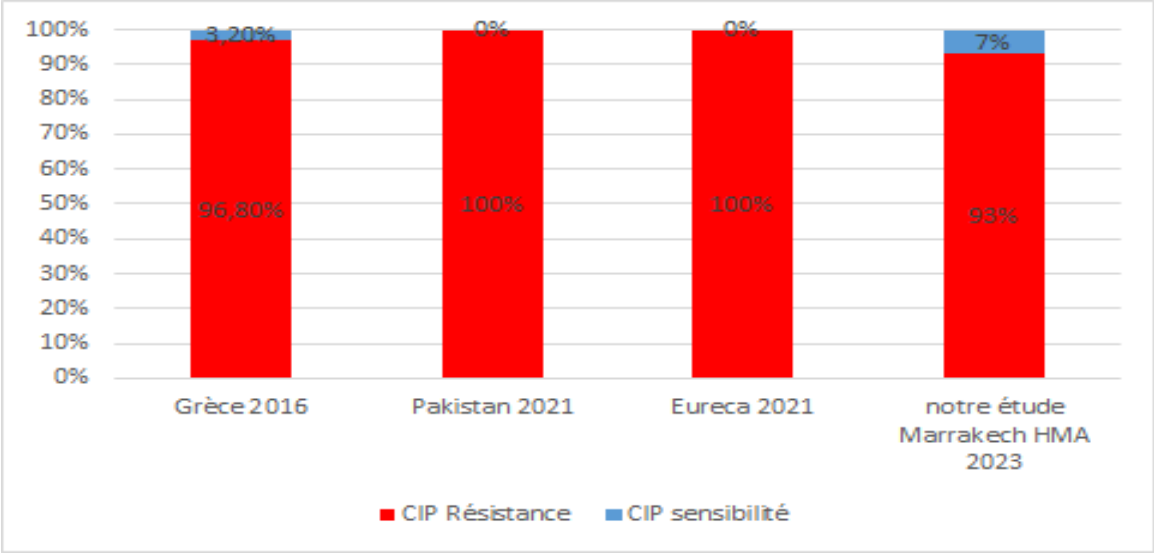


Figure 39 : comparaison du profile de résistance de la ciprofloxacine à l'échelle internationale

- **Sensibilité à la colistine**

La colistine qui fait partie de la famille des Polymyxines est souvent la seule alternative thérapeutique pour les souches d'A. *baumannii* résistantes aux carbapénèmes.

Les souches étudiées ont gardé une sensibilité constante pour la colistine sur l'antibiogramme (100%) . A l'exception des résultats trouvés dans l'etude de Rabat 2015 (1,68%) [105], Casablanca 2017 (1%) [122] et Grèce 2016 (3,4%) [123].

Le rapport de l'EARS de 2014 a relevé dans une étude menée sur la sensibilité de 2217 souches d'A. *baumannii* provenant de 17 pays de l'union européenne, que la résistance à la Colistine est de 5% dont plus de 80% des souches résistantes étaient rapportées en Grèce et en Italie. [127,128]

Il existe effectivement une grande variabilité dans les taux de résistance aux antibiotiques entre les pays voire même entre les régions.

Ce constat peut être expliqué partiellement par les différences entre la taille des populations ainsi que les différences de prévalence de l'infection à A. *baumannii* et l'existence, ou pas, de données nationales de surveillance de l'Acinetobacter.

Cette diversité reste surtout liée aux politiques d'utilisation des antibiotiques et aux pratiques d'hygiène au niveau de chaque structure hospitalière [127,128] .

### 2.2. Profil des ABRI isolés au service de réanimation HMA :

Les ABRI présentent 87% des souches d'A. *baumannii* isolées dans notre étude. Ce résultat rejoint celui de la littérature mais avec des taux différents.

Au Maroc, Meknès HMMI 2017 a présenté le taux le plus élevée des ABRI 100%. Le reste des études ont des pourcentages similaires à ceux de nos résultats : Marrakech CHU 2016 (92%), Marrakech HMA 2022 (85%) et Rabat 2015 (87,7%) . (Tableau XVI).

A l'échelle internationale, seul le Pakistan 2021 présente un taux très bas des ABRI 22%. (Tableau XVII)

Selon l'OMS, les bactéries BMR (Bactéries multirésistantes) sont classées comme les plus inquiétantes sur le plan de résistance aux antibiotiques. Elles comportent A. *baumannii*, Pseudomonas aeruginosa, entérobactéries productrices de BLSE. [129]

La place des carbapénèmes comme antibiotique de référence dans l'infection à A. *baumannii* est remise en question depuis l'émergence, à partir des années 1990, de nombreuses épidémies dues à des souches résistantes à l'imipenème décrites dans plusieurs pays sans répartition géographique particulière. Cette résistance est liée principalement à la production d'oxacillinases ayant une activité carbapénèmase .[127]

Plusieurs facteurs peuvent intervenir pour favoriser l'émergence de ces souches et leur dissémination à savoir : [129]

- l 'importance du réservoir hospitalier,
- l'importance de la contamination après les soins chez les patients infectés ou porteurs,
- l'évolution souvent par bouffées épidémiques,
- les mauvaises pratiques d'hygiène
- la pression de sélection des antibiotiques.

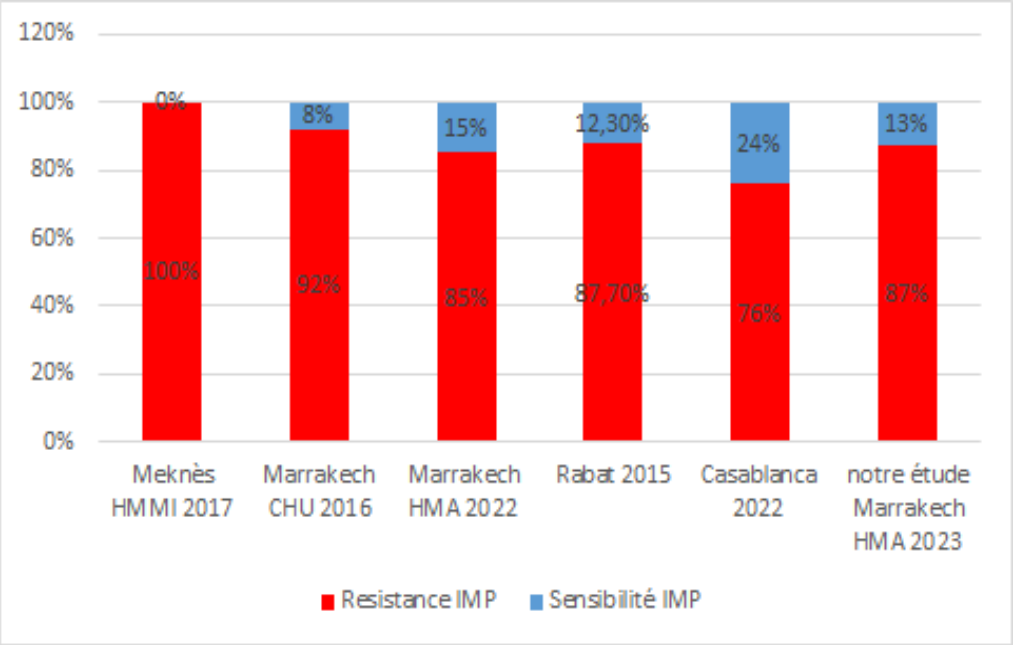


Figure 40 : comparaisons des ABRI au Maroc

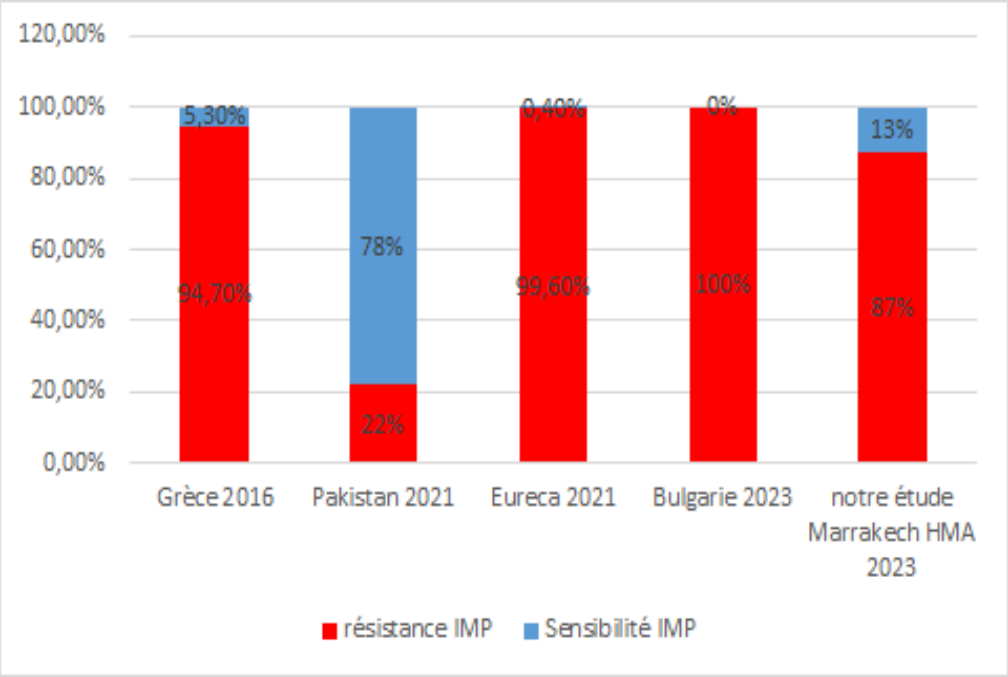


**Figure 41** : comparaison des ABRI à l'échelle internationale

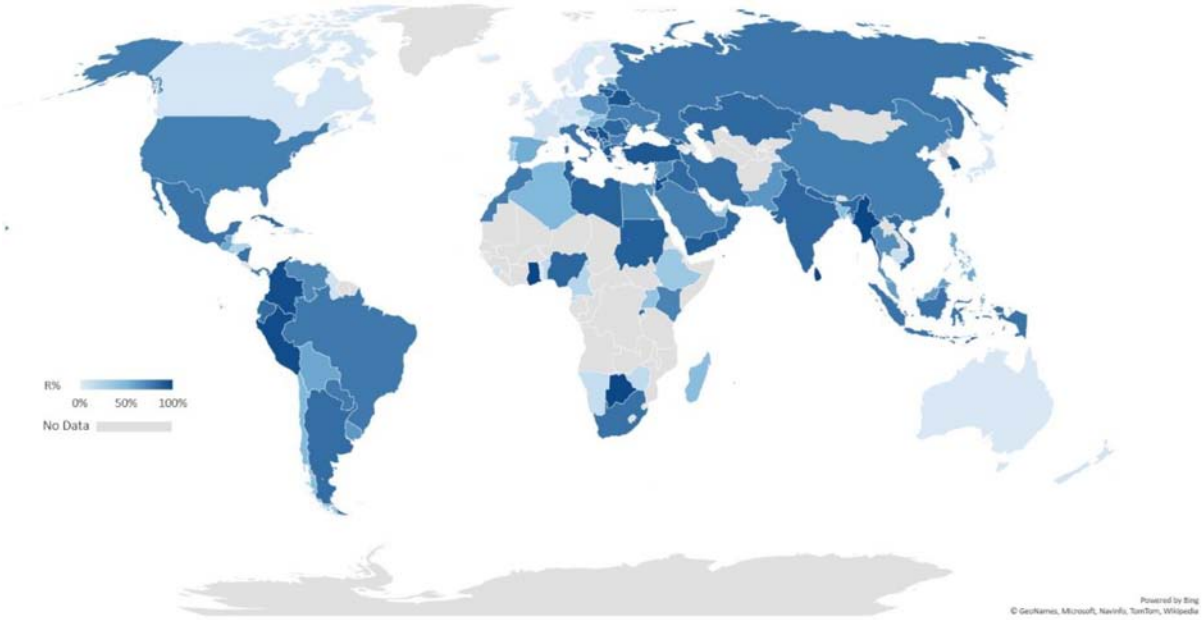


**Figure 42** : Pourcentage mondial de résistance aux carbapénèmes (R%) *d'A. baumannii*. La teinte bleue représente le niveau de résistance aux carbapénèmes dans le monde au cours de la dernière décennie (2009-2018). Aucune donnée de surveillance ou de recherche appropriée n'est disponible pour les zones colorées en gris.[98]

### 2.3. L'évolution des ABRI selon les années d'étude

Dans le monde entier, les ABRI ont été impliqué dans plusieurs épidémies de maladies telles que la pneumonie, les infections sanguines, les infections des plaies et des voies urinaires, en particulier chez les patients souffrant de morbidités graves, tels que ceux qui séjournent dans les unités de soins intensifs.[130]

Dans notre étude les ABRI ont évolué de 84% en 2017 à 92,68% en 2022, cela rejoint la littérature selon le tableau ci-dessous . (tableau XVIII) (figure 43)

Cette propagation mondiale de l'ABRI a entraîné une augmentation de l'utilisation de la colistine, seule ou en association avec d'autres médicaments (par exemple, le Méropénem, le Sulbactam, la Fosfomycine) pour le traitement. [131]

Une étude faite au Vietnam 2023 suggère que le traitement à base de colistine est un facteur prédictif de décès à l'hôpital, ce qui est similaire aux résultats d'une étude précédente dans la Corée du sud 2021 [132] .

Bien que les causes attribuables de mortalité chez les patients traités à la colistine soient difficiles à déterminer, l'utilisation de la colistine doit être judicieuse et les schémas posologiques doivent être soigneusement sélectionnés et surveillés, en raison de son association avec la néphrotoxicité et la neurotoxicité. [132-134]

**Tableau XVIII : Comparaison de l'évolution des ABRI chez les isolats *d'A. baumannii* au service de réanimation**

| | Casablanca 2017 (2010-2014] [122] | Grèce 2016 [1996-2006] [123] | Inde 2018 [2012 – 2016] [110] | Notre étude Marrakech HMA 2023 [2017-2022] |
|---|---|---|---|---|
| L'évolution des ABRI | 60% – 75% | 0% – 91% | 62% – 89% | 84% – 92,6% |

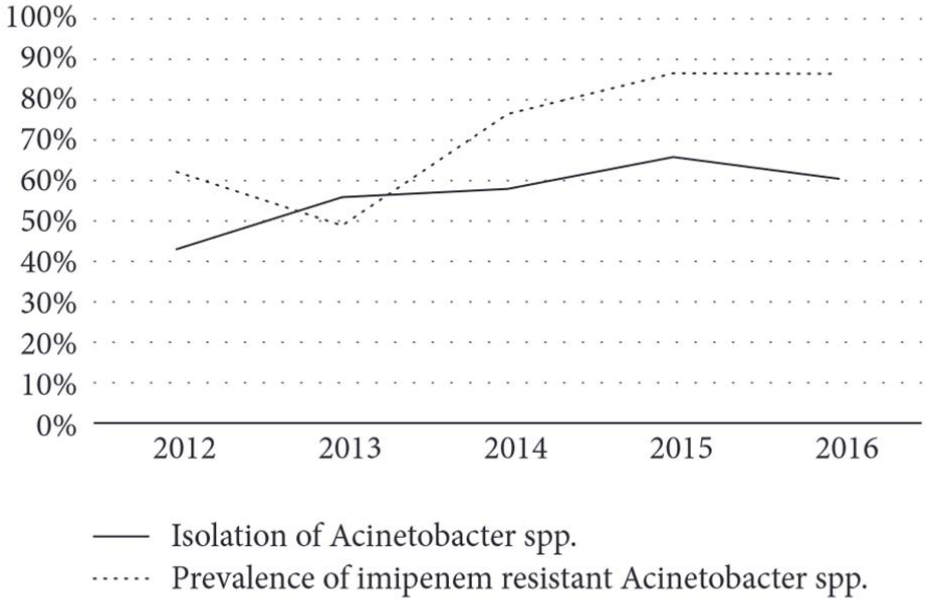


Figure 43 : Prévalence de *l'Acinetobacter* spp. et ABRI en inde [77]

### 2.4. Evolution de la résistance aux antibiotiques durant l'année 2020

Dans notre étude l'année 2020 est marqué par une élévation de la résistance des souches A. *baumannii* aux 3 antibiotiques (Amikacine, Ciprofloxacine et l'Imipenème), respectivement, par un pourcentage de 8,88%, 9 ,1 % et 11,31%. Ceci pourrait être due à la pandémie COVID-19.

Les dernières études suggèrent que la COVID-19 peut avoir un impact sur la prévalence d'A. *baumannii* résistant aux antibiotiques, mais les preuves sont mitigées.

Des recherches menées au Brésil 2022 et en Turquie 2022 , ont signalé un risque accru d'infections à A. *baumannii* résistantes aux Imipénèmes (ABRI) chez les patients atteints de COVID-19. [136,137]

L'augmentation de l'incidence des infections à A. *baumannii* pendant la pandémie de COVID-19 a été liée à diverses raisons telles que l'hospitalisation prolongée, l'utilisation accrue de dispositifs invasifs et l'augmentation de la densité bactérienne dans un court laps de temps.[136,137]

Toutefois, une l'étude de Bradley J. Langford et al, n'a pas établi de lien entre la pandémie COVID-19 et les infections à A. *baumannii* résistantes à l'imipenème .[138]

Dans l'ensemble, certaines données suggèrent que la COVID-19 peut avoir un impact sur la prévalence d'A. *baumannii* résistant aux antibiotiques. Les données disponibles sont mitigées et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement la relation entre la COVID-19 et l'A. *baumannii* résistant aux antibiotiques.

## 3. Alternative et nouvelle option thérapeutique

Il est impératif de rechercher de nouvelles stratégies antibactériennes en raison de l'apparition de souches de plus en plus résistantes aux traitements actuels.

Ainsi, de nouvelles techniques telles que la photothérapie, la phagothérapie et la découverte de nouveaux antibiotiques sont en développement pour répondre à ce besoin .

On envisage également des thérapies antimicrobiennes sans colistine efficaces contre les ABRI, telles que la tigécycline [48] et le sulbactam. [131]

En outre, de nouveaux agents antimicrobiens actifs contre le ABRI qui ont été approuvés par la FDA (food and drug association) comme cefiderocol ; ou en cours de développement clinique (nouvelles combinaisons d'inhibiteurs de bêta-lactamines/bêta-lactamines :durlobactam+sulbactam, zidebactam+cefepime) peuvent être essentiels pour traiter les ABRI [135].

Cefiderocol est un nouvel antibiotique de la famille des céphalosporines qui agit contre un large éventail de bactéries à Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii*, agit en se liant au fer des cellules bactériennes, puis en étant transporté dans la cellule par l'intermédiaire de transporteurs de fer. [135]

Cela permet à l'antibiotique de pénétrer la membrane externe des bactéries Gram-négatives, qui constitue souvent une barrière pour les autres antibiotiques. Une fois à l'intérieur

de la cellule, le céfidérocol inhibe la synthèse de la paroi cellulaire, ce qui entraîne la mort de la bactérie.[139,140]

Le céfidérocol s'est révélé actif contre Acinetobacter *baumannii*, y compris contre des souches résistantes à d'autres antibiotiques couramment utilisés.

Dans l'étude James A. Karlowsky et al et Yoshinoro Yamano , le céfidérocol s'est avéré avoir une activité puissante contre une collection d'isolats d'Acinetobacter *baumannii* résistants aux carbapénèmes provenant de diverses régions du monde. [141,142]

Les deux études ont conclu que le céfidérocol pourrait être une option thérapeutique viable pour les infections causées par des Acinetobacter *baumannii* multi-résistants.[141,142]

Cependant, comme pour tous les antibiotiques, il est important de se conformer aux directives locales de gestion des antimicrobiens afin de minimiser le risque de développement d'une résistance. [140,143]

L'accès à ces nouveaux médicaments antibactériens et l'évaluation de leurs performances cliniques seront essentiels pour fournir un nouveau traitement des infections aux ABRI.

## III. Recommandations [144-146]

Cette bactérie fréquemment responsable d'épidémies d'infections nosocomiales, peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée. Les mesures de prévention doivent cibler le respect strict des mesures d'hygiène et le renforcement du bionettoyage au tour de l'environnement proche du malade infecté ou colonisé.

Afin de minimiser le risque de transmission croisée et pour mieux surveiller et contrôler les infections et les épidémies à A.*baumannii*, le respect de certaines recommandations s'impose:

- Veiller à la prescription rationnelle des antibiotiques dans les services à risque surtout en réanimation par la limitation de l'antibiothérapie empirique à large spectre.

-Respecter strictement les procédures d'hygiène standard avec le recours aux moyens ayant prouvés leur efficacité contre A.*baumannii* dont la désinfection des mains et des surfaces.

-Renforcer les procédures de bio nettoyage dans les services où ont été identifiés les cas.

-Mettre en place et renforcer les précautions et mesures d'isolement technique et géographique des patients infectés et colonisés .

-Notifier le caractère porteur d'A.*baumannii* multi-résistant sur la fiche de transmission et lors du transfert des patients infectés et limiter les déplacements de ces patients .

-Limiter le nombre des visiteurs et les informer des précautions à entreprendre au moment des visites.

-Respecter le ratio soignants/patients.

-Faire un dépistage systématique (pharyngé et rectal) dans les services à haut risque et en fonction de l'épidémiologie locale.

-Collaboration multidisciplinaire entre le service clinique, le microbiologiste et l'équipe opérationnelle d'hygiène dans la maîtrise de la diffusion d'une épidémie à A .*baumannii*.

-Surveiller régulièrement l'évolution des résistances afin d'adapter l'arsenal thérapeutique.

-Fermer les services si diffusion épidémique.

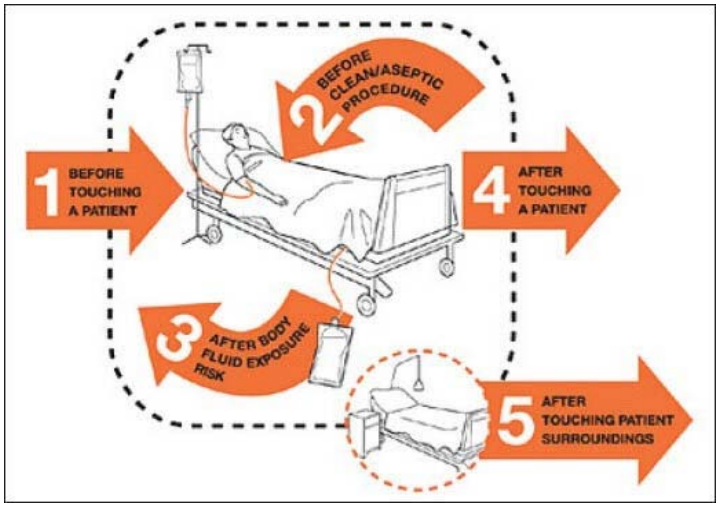


**Figure 44** : Les cinq étapes de l'hygiène des mains selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

# CONCLUSION

L'Acinetobacter *baumannii* occupe une place importante en pathologie hospitalière en raison de sa grande capacité à coloniser et persister dans l'environnement hospitalier, de sa fréquence croissante, de son potentiel pathogène et de sa capacité à acquérir continuellement des résistances.

Par conséquent, cette bactérie doit impérativement faire l'objet de programmes nationaux de surveillance dans tous les pays.

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique actuel, et de la résistance des A.*baumannii* isolés au service de réanimation de l'hôpital Militaire Avicenne entre Janvier 2017 et Décembre 2022 .

Les résultats de notre étude montre la place importante qu'occupe l'infection nosocomiale à A.*baumannii* au sein de notre structure hospitalière , et note la fréquence croissante des isolats d'A.*baumannii* entre 2017 et 2022.

Leurs niveaux de résistance aux antibiotiques ont été très élevés en particulier dans les services de réanimation sur des terrains fragilisés touchant les Bêtalactamines, Aminosides et les Fluoroquinolones.

Devant cette situation alarmante qui limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse en matière de traitement, il est impératif de rationnaliser l'utilisation des antibiotiques et d'améliorer les mesures d'hygiène. La mise en place d'une stratégie de prévention en se basant essentiellement sur la surveillance épidémiologique et l'organisation des soins est indispensable.

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

# ANNEXES

# Annexe I :

**Fiche d'exploitation du sujet de thèse :**

***Acinetobacter baumannii* en réanimation :**

**Epidémiologie actuelle et résistance aux antibiotiques**

**N° identification du dossier patient** : …….

**Sexe** : O Masculin O Féminin

**Nature du prélèvement :**

•O ECBU

•O Cathéters

•O Hémocultures

•O Pus

•O Crachats /expectorations

•O Liquide de lavage bronchoalvéolaire

•O Prélèvement distale protégé : PDP

•O Autres : ……

**Site infectieux** :

O pneumopathies O bactériémies O infections suppurées

O infections urinaires O Autres : …….

**Espèce d'Acinetobacter isolée** : O l'A.baumannii O Autre :A._____

**Evolution** :

……

**Profil de résistance (Antibiogramme) de l'espèce d'Acinetobacter isolée :**

| ANTIBIOTIQUES | Sensible | | Résistant | |
|---|---|---|---|---|
| | Nombre | Pourcentage | Nombre | Pourcentage |
| AMIKACIN (AK) | | | | |
| Céfépime (FEP) | | | | |
| Céfotaxime (CTX) | | | | |
| Cétazidime (CAZ) | | | | |
| Ciprofloxacine (CIP) | | | | |
| Tobramycine (TM) | | | | |
| Gentamycine (GM) | | | | |
| Imipénème (IMP) | | | | |
| Pipéracilline + Tazobactam (TZP) | | | | |
| Ticarcilline (TIC) | | | | |
| Ticarcilline + Clavulanic Acid (TCC) | | | | |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (SXT) | | | | |
| Colistine (CS) | | | | |

# Annexe II :

**Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme d'A.*baumannii* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2022)** [19]

**5. 3. *Acinetobacter* spp.**

| **Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).**<br>Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton (conditions spécifiques pour le céfidérocol).<br>Inoculum : 5 × $10^5$ UFC/mL.<br>Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h.<br>Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible. | **Méthode par diffusion en milieu gélosé.**<br>Milieu : gélose Mueller-Hinton.<br>Inoculum : 0,5 McFarland.<br>Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h. |
|---|---|
| **Contrôle de qualité :** *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité. | |

| Liste standard | | Liste complémentaire |
|---|---|---|
| Amikacine<br>Céfépime<br>Céfotaxime ou ceftriaxone<br>Ceftazidime<br>Ciprofloxacine<br>Gentamicine<br>Imipénème | Lévofloxacine<br>Pipéracilline<br>Pipéracilline-tazobactam<br>Ticarcilline<br>Ticarcilline-acide clavulanique<br>Tobramycine | Céfidérocol<br>Colisitine<br>Méropénème<br>Tétracycline (dépistage) ou minocycline ou doxycycline<br>Triméthoprime-sulfaméthoxazole |

| Pénicillines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Ticarcilline** | 16 | 64 | | **75** | 20 | 15 | | **1**. La sensibilité doit être évaluée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.<br>**2**. La sensibilité doit être évaluée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam. |
| **Ticarcilline-acide clavulanique** | 16[1] | 64[1] | | **75-10** | 20 | 15 | | |
| **Pipéracilline** | 16 | 64 | | **100** | 21 | 18 | | |
| **Pipéracilline-tazobactam** | 16[2] | 64[2] | | **100-10** | 21 | 18 | | |

| Céphalosporines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Céfépime** | 8 | 16 | | **30** | 18 | 15 | | **A**. Un diamètre d'inhibition ≥ 17 mm pour un disque chargé à 30 µg de céfidérocol correspond à des CMI inférieures aux valeurs des concentrations critiques PK/PD (≤ 2 mg/L). |
| **Céfidérocol** | EPI | EPI | | | Note[A] | Note[A] | | |
| **Ceftazidime** | 8 | 16 | | **30** | 18 | 15 | | |

| Carbapénèmes | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Ertapénème** | - | - | | | - | - | | **1**. L'addition de relebactam ou de vaborbactam ne permet pas de récupérer l'activité des carbapénèmes compte tenu des carbapénèmases produites par ces espèces. |
| **Imipénème** | 2 | 4 | | **10** | 24 | 21 | | |
| **Imipénème-relebactam**[1] | - | - | | | - | - | | |
| **Méropénème** | 2 | 8 | | **10** | 21 | 15 | | |
| **Méropénème (méningites)** | 2 | 2 | | **10** | 21 | 21 | | |
| **Méropénème-vaborbactam**[1] | - | - | | | - | - | | |

| Fluoroquinolones | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules, mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule. | | | | | | | | |
| **Ciprofloxacine** | 0,001 | 1 | | **5** | 50 | 21 | | |
| **Lévofloxacine** | 0,5 | 1 | | **5** | 23 | 20 | | |

| Aminosides | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Amikacine** | 8 | 8 | | **30** | 19 | 19 | | Pour les infections systémiques, les valeurs critiques proposées correspondent aux ECOFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Pour les infections urinaires, il s'agit de concentrations et diamètres critiques cliniques. |
| **Gentamicine** | 4 | 4 | | **10** | 17 | 17 | | |
| **Tobramycine** | 4 | 4 | | **10** | 17 | 17 | | |

| Tétracyclines | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Tétracycline (dépistage)** | 4[1] | 4[1] | | **30** | 15[A] | 15[A] | | **1/A**. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux tétracyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 15 mm ou CMI ≤ 4 mg/L), les souches peuvent être catégorisées sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 15 mm ou CMI > 4 mg/L), les autres tétracyclines doivent être testées individuellement. |
| **Doxycycline** | 4[1] | 4[1] | | **30** | 13[A] | 13[A] | | |
| **Minocycline** | 4[1] | 4[1] | | **30** | 16[A] | 16[A] | | |

| Divers | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes<br>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques<br>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| **Colistine**[1] | 2 | 2 | | | Note[A] | Note[A] | | **1/A**. Pour évaluer la sensibilité, utiliser une méthode permettant de déterminer la CMI (microdilution en milieu liquide uniquement). Les autres méthodes de détermination de la CMI (bandelettes à gradient de concentration) ne doivent pas être utilisées pour cet antibiotique. La concentration critique proposée pour la colistine correspond à l'ECOFF qui distingue les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. |
| **Triméthoprime-sulfaméthoxazole**[2] | 2 | 4 | | **1,25-23,75** | 14 | 11 | | **2**. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime. |

# *RESUMES*

# Résumé

Acinetobacter *baumannii* (A. *baumannii)* est une bactérie pathogène ubiquitaire et opportuniste, à Gram négatif, non fermentante et résistante aux antibiotiques. Elle est responsable d'infections nosocomiales chez les patients hospitalisés, en particulier ceux qui sont immunodéprimés ou qui ont des comorbidités.

L'objectif de cette étude est de déterminer à travers une étude descriptive de 6 ans (2017-2022) l'évolution du profil épidémiologique de l'*A. baumannii* isolé au service de réanimation à l'Hôpital Militaire AVICENNE de Marrakech et d'évaluer les niveaux de résistance aux différents antibiotiques.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir des registres du laboratoire de bactériologie et virologie HMA sur 169 isolats d'A. *baumannii.*

L'étude a été conduite sur les 6 dernières années du 1er Janvier 2017 au 31 Décembre 2022 .

L'Analyse épidémio-clinique a révélé que la fréquence d'isolement d'A .baumannii a connu une élévation pendant notre période d'étude avec un pic qui a été marqué durant l'année 2022 (taux=43) avec un sexe ratio de 2,93 .

Les résultats obtenus ont montré que ces pathogènes proviennent dans 74% de prélèvements broncho-pulmonaires et le service de Réanimation est le service pourvoyeurs de ces infections (74%).

Une multi-résistance aux antibiotiques est très manifeste au service réanimation.

On note la résistance aux différents antibiotiques testés : Céftazidime (95%) , Céfépime (94%) , Ciprofloxacine (93%) , Céfotaxime (92%) et la TCC (90%) et les ABRI (87%) , alors que (100%) des isolats ont gardé la sensibilité à la Colistine sur l'antibiogramme standard.

Tandis que dans les services chirurgicaux et les services de médicaux et externes il y a une légère sensibilité à l'imipenème par un pourcentage >34% et >40% pour l'Amikacine .

La Colistine garde sa sensibilité à 100% tout au long de notre période d'étude.

Durant ces 6 dernières années de la résistance des isolats d'A.*baumannii* est en augmentation rapide avec un pic pendant l'année 2020 principalement pour l'Amikacine , Ciprofloxacine et l'Imipenème .

Ces résultats montrent que la résistance des souches isolées est augmentée de façon inquiétante dans cet établissement, et leur émergence représente un grand problème thérapeutique et épidémiologique, d'où la nécessité de la mise en place d'un système de surveillance de l'environnement microbien de l'hôpital et l'application stricte des mesures d'hygiène.

# Summary

Acinetobacter *baumannii* (A. *baumannii*) is a ubiquitous, opportunistic, Gram-negative, non-fermenting, antibiotic-resistant pathogen. It is responsible for nosocomial infections in hospitalized patients, particularly those who are immunocompromised or have comorbidities.

The objective of this study is to determine through a descriptive study of 6 years (2017-2022) the evolution of the epidemiological profile of A. *baumannii* isolated in the intensive care unit at the Military Hospital AVICENNE of Marrakech and to evaluate the levels of resistance to different antibiotics.

This is a retrospective descriptive study. The data were collected from the archives of the HMA bacteriology and virology laboratory on 169 isolates of A. *baumannii.*

The study was conducted over the last 6 years from January 1, 2017 to December 31, 2022 .

The epidemiological and clinical analysis revealed that the frequency of isolation of A. *baumannii* has increased during our study period with a peak in the year 2022 (rate=43) , with a sex ratio is 2.93.

The results obtained showed that 74% of these pathogens came from bronchopulmonary samples and the ICU was the department that provided these infections (74%).

A multi-resistance to antibiotics is very evident in the intensive care unit department. There was resistance to the various antibiotics tested: Ceftazidime (95%), Cefepime (94%), Ciprofloxacin (93%), Cefotaxime (92%) and TCC (90%) and ABRI (87%), while 100% of the isolates kept the sensitivity to Colistin on the standard antibiogram.

While in the surgical and medical departments and others marked a sensitivity toward imipenem (>34%) also for Amikacin (>40%).

However, the results of resistance to Colistin seem to be almost zero, which means that the sensitivity predominant in the majority of departments , by a percentage of 100% in the ICU and surgical departments and 97% in the medical departments and others.

It was also noted that during the last 6 years ,there was an increase in the resistances of A.*baumannii* isolates with a remarkable peak during the year 2020 especially for Amikacin, Ciprofloxacin and Imipenem.

These results show that the resistance of the isolated strains is increasing at an alarming rate, and their emergence represents a serious therapeutic and epidemiological problem, which explains the need for a system of surveillance of the microbial environment for the hospital and the strict application of hygienic measures.

# ملخص

الراكدة البومانية مرض منتشر و انتهازي و سلبي الغرام و غير مخمر و مقاوم للمضادات الحيوية و هي مسؤولة عن عدوى المستشفيات و خاصة لدى الأشخاص الذين يعانون من ضعف المناعة أو لديهم أمراض مصاحبة.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد تطور الوبائي للراكدة البومانية المعزولة في وحدة العناية المركزة في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش , من خلال دراسة وصفية مدتها 6 سنوات و تقييم مستويات مقاومته لمختلف المضادات الحيوية.

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي، حيث تم جمع البيانات من أرشيف مختبر المستشفى العسكري على 169 عينة.

أجريت الدراسة على مدى 6 سنوات الماضية من 1 يناير 2017 إلى 31 دجنبر 2022 .

كشف التحليل الوبائي و السريري أن وتيرة عزل الراكدة البومانية قد زادت في دراستنا مع ذروة خلال السنة 2022 (المعدل = 43) و نسبة الفرق بين الجنسين هي 2.93.

أظهرت أيضا النتائج التي تم الحصول عليها أن ( 74٪ ) من العدوى كان مصدرها عينات رئوية و أعلى نسبة لراكدة البومانية المعزولة ترأسها قسم العناية المركزة بنسبة 74%.

لوحظت زيادة في مقاومة الراكدة البومانية لمختلف المضادات الحيوية التي تم اختبارها: سيفتازديم (95٪) سيفيبيم (94٪) ،سيبروفلوكساسين (93٪) ، سيفوتاكسيم (92٪) و تيكارسيلين + حمض الكلافولانيك (90 ٪) بينما حافظت كل العينات المعزولة على حساسية للكولستين بنسبة 100٪.

أما في الأقسام الجراحية والطبية وغيرها، كانت هناك حساسية تجاه الإيميبينيم(<34٪) و للأميكاسين (<40٪).

ومع ذلك، يبدو أن نتائج مقاومة كوليستين صفر تقريبًا، مما يعني أن الحساسية هي السائدة في غالبية الأقسام، بنسبة (100٪) في وحدة العناية المركزة والأقسام الجراحية و (97٪) في الأقسام الطبية وغيره.

كما لوحظ أنه خلال السنوات 6 الماضية، كانت هناك زيادة ملحوظة في مقاومة الراكدة البومانية المعزولة مع ذروة خلال العام 2020 خاصة بالنسبة لأميكاسين وسيبروفلوكساسين وإيميبينيم.

تظهر هذه النتائج أن مقاومة السلالات المعزولة تزداد بوثيرة مقلقة، وأن ظهورها يشكل مشكلة علاجية و وبائية خطيرة، مما يفسر الحاجة إلى نظام مراقبة البيئة الميكروبية للمستشفى والتطبيق الصارم للتعليمات الصحية.

# BIBLIOGRAPHIE

1. **Barrie A, Gorman M.**
Acinetobacter baumannii—The New MRSA? Eplasty 2016;16:ic10.

2. **Dridi E, Chetoui A, Zaoui A.**
Prévalence de l'infection nosocomiale dans un hôpital régional tunisien. Santé Publique 2006;18:187-94. https://doi.org/10.3917/spub.062.0187.

3. **Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR,**
National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis 2005;41:848-54. https://doi.org/10.1086/432803.

4. **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.**
An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nat Rev Microbiol 2007;5:939-51. https://doi.org/10.1038/nrmicro1789.

5. **Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR,**
National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. Clin Infect Dis 2005;41:848-54. https://doi.org/10.1086/432803.

6. **Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis**
A. Acinetobacter baumannii Antibiotic Resistance Mechanisms. Pathogens 2021;10:373. https://doi.org/10.3390/pathogens10030373.

7. **Medioli F, Bacca E, Faltoni M, Burastero GJ, Volpi S, et al .**
Is It Possible to Eradicate Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) from Endemic Hospitals? *Antibiotics*. 2022; 11(8):1015. https://doi.org/10.3390/antibiotics11081015

8. **Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al.**
Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis 2018;18:318-27. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3.

9. **M.L. JOLY-GUtLLOU, J.P. SOLLET, C. VARACtIE et Eo BERGOGNE-BEREZIN.**
Infections dues a Acinetobacter baumannii 1993.

10. **European Centre for Disease Prevention and Control.**
Antimicrobial resistance surveillance in Europe: annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2013. LU: Publications Office; 2014.

11. **Ferreira AE, Marchetti DP, Cunha GR da, Oliveira LM de, Fuentefria DB, Bello AGD, et al.**
Molecular characterization of clinical multiresistant isolates of Acinetobacter sp. from hospitals in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2011;44:725–30. https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600014.

12. **Lavage broncho-alvéolaire humain Clinisciences n.d.**
https://www.clinisciences.com/achat/cat-lavage-broncho-alveolaire-humain-85.html (accessed May 10, 2023).

13. **Céline MOTAIS et Celine FAHEY et Simon BIZET et Thomas LESCOT et Carmen SANCHEZ. PRELEVEMENT DISTAL PROTEGE ,**
Hopitaux Universitaires Paris EST , SAINT-ANTOINE 2014.

14. **MDS_Hemocultures_DSO-FT_-Adultes-059.pdf n.d.**

15. **Gélose au sang et gélose au sang + ANC n.d.**
https://microbiologiemedicale.fr/gelose-au-sang/ (accessed May 10, 2023).

16. **Gélose BCP | Principe | Préparation | Interprétation n.d.**
https://microbiologie-clinique.com/gelose-bcp.html (accessed May 10, 2023).

17. **Gélose CLED - dénombrement des germes urinaires n.d.**
https://microbiologiemedicale.fr/gelose-cled-denombrement-germes-urinaires/ (accessed May 10, 2023).

18. **Gélose chocolat enrichie - n.d.**
https://microbiologiemedicale.fr/gelose-chocolat-enrichie/ (accessed May 10, 2023).

19. **CASFM2022_V1.0.pdf n.d.**

20. **Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD.**
Acinetobacter baumannii. Virulence 2012;3:243–50.
https://doi.org/10.4161/viru.19700.

21. **Maxwell CN.**
The Diagnosis of Gonorrhoea in Women. Med J Aust 1979;2:99–99. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1979.tb112745.x.

22. **Henriksen SD.**
Studies on the bacterial flora of the respiratory tract in acute and chronic bronchitis, bronchial asthma, and lung gangrene. Oslo : Dybwad ; 1937. n.d.

23. **Denis F, Bearez MC.**
Importance en pathologie humaine et sensibilité aux antibiotiques des acinetobacter (Moraxella oxydase négative). Médecine Mal Infect 1972;2:219–29. https://doi.org/10.1016/S0399-077X(72)80075-1.

24. **De Bord G.**
Description of the Mimae trib nov with three genera and three species and two new species of Neisseria from conjunctivitis and vaginitis. Iowa State College journal of science. 1942.

25. **Schaub IG, Hauber FD.**
A Biochemical and Serological Study of a Group of Identical Unidentifiable Gram-negative Bacilli from Human Sources. Journal of Bacteriology. 1948.

26. **Lemoigne M, Girard H, Jacobelli G.**
Soil bacteria easily utilizing 2-3, butanediol. Annales De l'Institut Pasteur. 1952.

27. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.**
Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. Clin Microbiol Rev 2008;21:538–82. https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07.

28. **Zarrilli R.**
Acinetobacter baumannii virulence determinants involved in biofilm growth and adherence to host epithelial cells. Virulence 2016;7:367–8. https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1150405.

29. **LESSEL EF, LAUTROP H.**
Report to the International Committee on Nomenclature of Bacteria by the "Subcommittee on Moraxella and Allied Bacteria," November 1966. Int J Syst Evol Microbiol 1967;17:89–91. https://doi.org/10.1099/00207713-17-2-89.

30. **Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA, editors.**
Approved Lists of Bacterial Names (Amended). Washington (DC): ASM Press; 1989.

31. **Bouvet PJM, Grimont PAD.**
Taxonomy of the Genus Acinetobacter with the Recognition of Acinetobacter baumannii sp. nov. Acinetobacter haemolyticus sp. nov. Acinetobacter johnsonii sp. nov. and Acinetobacter junii sp. nov. and Emended Descriptions of Acinetobacter calcoaceticus and Acinetobacter lwofii. Group Of 1986.

32. **Gordon NC, Wareham DW.**
Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. Int J Antimicrob Agents 2010;35:219–26. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024.

33. **Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD.**
Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012;3:243–50. https://doi.org/10.4161/viru.19700.

34. **T.Lambert.**
Acinetobacter 2020.

35. **Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJK, Deschaght P, Passet V, et al.**
Genotypic and phenotypic characterization of the Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii complex with the proposal of Acinetobacter pittii sp. nov. (formerly Acinetobacter genomic species 3) and Acinetobacter nosocomialis sp. nov. (formerly Acinetobacter genomic species 13TU). Res Microbiol 2011;162:393–404. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.02.006.

36. **Visca P, Seifert H, Towner KJ.**
Acinetobacter infection--an emerging threat to human health. IUBMB Life 2011;63:1048–54. https://doi.org/10.1002/iub.534.

37. **MC. Poly, CL. Martin, E. Bingen, Quentin.**
Bactériologie médicale technique usuelle. 2007.

38. **Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K.**
Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health? Int J Antimicrob Agents 2008;32:106–19. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.013.

39. **C .Nauciel, JL. Vildé.**
Bactériologie médicale, 2ème édition. 2005.

40. **La Scola B, Gundi VAKB, Khamis A, Raoult D.**
Sequencing of the rpoB gene and flanking spacers for molecular identification of Acinetobacter species. J Clin Microbiol 2006;44:827-32.
https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.827-832.2006.

41. **Héritier C, Poirel L, Fournier P-E, Claverie J-M, Raoult D, Nordmann P.**
Characterization of the Naturally Occurring Oxacillinase of Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4174-9.
https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4174-4179.2005.

42. **Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA.**
Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3471-84. https://doi.org/10.1128/AAC.01464-06.

43. **Monnet T.**
Les infections nosocomiales: l'importance d'un suivi épidémiologique et de l'identification rapide des bactéries en cause: exemple de quelques techniques de diagnostic permettant cette identification précoce 2011.

44. **Espinal P, Martí S, Vila J.**
Effect of biofilm formation on the survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces. J Hosp Infect 2012;80:56-60. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.08.013.

45. **Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E.**
Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species. Am J Infect Control 2010;38:S25-33. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2010.04.196.

46. **Hadi R, Vickery K, Deva A, Charlton T.**
Biofilm removal by medical device cleaners: comparison of two bioreactor detection assays. J Hosp Infect 2010;74:160-7. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.10.023.

47. **Brossard KA, Campagnari AA.**
The Acinetobacter baumannii Biofilm-Associated Protein Plays a Role in Adherence to Human Epithelial Cells. Infect Immun 2012;80:228-33.
https://doi.org/10.1128/IAI.05913-11.

48. **Vickery K, Deva A, Jacombs A, Allan J, Valente P, Gosbell IB.**
Presence of biofilm containing viable multiresistant organisms despite terminal cleaning on clinical surfaces in an intensive care unit. J Hosp Infect 2012;80:52-5. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.07.007.

49. **De Breij A, Haisma EM, Rietveld M, El Ghalbzouri A, van den Broek PJ, Dijkshoorn L, et al.**
Three-Dimensional Human Skin Equivalent as a Tool To Study Acinetobacter baumannii Colonization. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2459-64. https://doi.org/10.1128/AAC.05975-11.

50. **Evans HL, Dellit TH, Chan J, Nathens AB, Maier RV, Cuschieri J.**
Effect of chlorhexidine whole-body bathing on hospital-acquired infections among trauma patients. Arch Surg Chic Ill 1960 2010;145:240-6. https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.5.

51. **Zimbler DL, Penwell WF, Gaddy JA, Menke SM, Tomaras AP, Connerly PL, et al.**
Iron acquisition functions expressed by the human pathogen Acinetobacter baumannii. Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med 2009;22:23-32. https://doi.org/10.1007/s10534-008-9202-3.

52. **Ong CWM, Lye DCB, Khoo KL, Chua GSW, Yeoh SF, Leo YS, et al.**
Severe community-acquired Acinetobacter baumannii pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. Respirol Carlton Vic 2009;14:1200-5. https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01630.x.

53. **Boukhalfa S.**
Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique et l'étude des mécanismes de résistance d'Acinetobacter baumanni isolé au CHU de Batna. Université de Batna El hadj lakhdar; 2014.

54. **Fu Q, Ye H, Liu S.**
Risk factors for extensive drug-resistance and mortality in geriatric inpatients with bacteremia caused by Acinetobacter baumannii. Am J Infect Control 2015;43:857-60. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.03.033.

55. **Bergogne-B E., Friedman H., Bendinelli M.**
Acinetobacter biology and pathogenesis. Springer-VerlagNew York (2008). [Présentation et analyse 2009.

56. **Großmann J, Schulz-Stübner S.**
[Nosocomial pneumonia]. Dtsch Med Wochenschr 1946 2020;145:371-82. https://doi.org/10.1055/a-0993-1078.

57. **Metersky ML, Kalil AC.**
Management of Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines. Clin Chest Med 2018;39:797-808. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.08.002.

58. **Pugin J, Charles P-E.**
Influence de la ventilation mécanique sur la capacité du poumon à se défendre contre les infections. Rev Med Suisse 2004;2499:1955-60.

59. **Hatem EG, Camu A.**
Prévention des Pneumopathies acquise sous ventilation Mécanique PAVM n.d.

60. **Masson E.**
Épidémiologie et facteurs de risques des infections liées à *Pseudomonas aeruginosa*. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/874704/epidemiologie-et-facteurs-de-risques-des-infection (accessed May 16, 2023).

61. **Wenzel RP.**
The Lowbury Lecture. The economics of nosocomial infections. J Hosp Infect 1995;31:79-87. https://doi.org/10.1016/0195-6701(95)90162-0.

62. **Sun L, Wang X, Li Z.**
Successful treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis with ampicillin sulbactam in primary hospital. Br J Neurosurg 2018;32:642-5. https://doi.org/10.1080/02688697.2017.1319907.

63. **L'OMS recommande 29 moyens de mettre fin aux infections en chirurgie et d'éviter les superbactéries**
n.d. https://www.who.int/fr/news/item/03-11-2016-who-recommends-29-ways-to-stop-surgical-infections-and-avoid-superbugs (accessed May 10, 2023).

64. **Masson E.**
Dossier *Acinetobacter* spp - Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/77709/resume/dossier-spp-les-bacteries-du-genre-revisitees-leu (accessed January 27, 2023).

65. **Falagas ME, Rafailidis PI.**
Attributable mortality of Acinetobacter baumannii: no longer a controversial issue. Crit Care 2007;11:134. https://doi.org/10.1186/cc5911.

66. **Figueiredo S.**
Acinetobacter spp. et réservoir de gènes de carbapénèmases, 2011.

67. **Mangin L.**
Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. other. Université de Lorraine, 2016.

68. **Roselyne Gervais , Gérard Willoquet , Aïssé Diallo , Marc Talbert. Libr Lavoisier n.d.**
GPC Guide Pharmaco Clinique https://www.lavoisier.fr/livre/genie-pharmaceutique/gpc-guide-pharmaco-clinique/descriptif_4441783 (accessed May 17, 2023).

69. **Microbiologie. 2023.**

70. **Azzam A.**
Evollution phylogenique de l'espece acinetobacter baumanni au CHU de Tizi Ouzou et etude de sa resistance aux B-lactimines, aminosides et quinolones. Thesis. Universite Mouloud Mammeri, 2018.

71. **Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Korich MNO.**
Classification et mode d'action des antibiotiques 2001.

72. **COURVALIN P.**
La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull Académie Vét Fr 2008;161:7. https://doi.org/10.4267/2042/47917.

73. **Soukaina MW.**
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'Acinetobacter baumannii n.d.

74. **Munoz-Price LS, Weinstein RA.**
Acinetobacter infection. N Engl J Med 2008;358:1271-81. https://doi.org/10.1056/NEJMra070741.

75. **Figueiredo S, Bonnin RA, Poirel L, Duranteau J, Nordmann P.**
Identification of the naturally occurring genes encoding carbapenem-hydrolysing oxacillinases from Acinetobacter haemolyticus, Acinetobacter johnsonii, and Acinetobacter calcoaceticus. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2012;18:907-13. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03708.x.

76. **Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM.**
Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? Lancet Infect Dis 2011;11:381-93. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1.

77. **Elabd FM, Al-Ayed MSZ, Asaad AM, Alsareii SA, Qureshi MA, Musa HA-A.**
Molecular characterization of oxacillinases among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii nosocomial isolates in a Saudi hospital. J Infect Public Health 2015;8:242-7. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2014.10.002.

78. **Rolain JM, Parola P, Cornaglia G.**
New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2010;16:1699-701. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03385.x.

79. **Jean-Louis Pourriat , Claude.**
Principes de réanimation chirurgicale Librairie Eyrolles. n.d.

80. **Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG, Miles RS, Amyes SG.**
ARI 1: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agents 1993;2:81-7. https://doi.org/10.1016/0924-8579(93)90045-7.

81. **Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P.**
Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of Acinetobacter baumannii. Emerg Infect Dis 2010;16:35-40. https://doi.org/10.3201/eid1601.090852.

82. **Cattoir V.**
Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Pathol Biol 2004;52:607-16. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.09.001.

83. **Masson E.**
Dossier *Acinetobacter* spp - Résistance aux ?-lactamines chez *Acinetobacter baumannii* : évolution et émergence de nouveaux mécanismes. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/77710/dossier-acinetobacter-spp-resistance-aux-lactamine (accessed May 17, 2023).

84. **Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L.**
Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European Acinetobacter baumannii clones. J Med Microbiol 2004;53:1233-40. https://doi.org/10.1099/jmm.0.45716-0.

85. **Decré D**
Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. Rev Francoph Lab 2012;2012:43-52. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71412-0.

86. **Kim Y, Bae IK, Jeong SH, Yong D, Lee K.**
In Vivo Selection of Pan-Drug Resistant Acinetobacter baumannii during Antibiotic Treatment. Yonsei Med J 2015;56:928-34. https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.4.928.

87. **Durante-Mangoni E, Del Franco M, Andini R, Bernardo M, Giannouli M, Zarrilli R.**
Emergence of colistin resistance without loss of fitness and virulence after prolonged colistin administration in a patient with extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii. Diagn Microbiol Infect Dis 2015;82:222-6. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.013.

88. **Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al.**
Colistin-resistant Acinetobacter baumannii: beyond carbapenem resistance. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2015;60:1295-303. https://doi.org/10.1093/cid/civ048.

89. **The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR)**
Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa - PubMed n.d. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17108263/ (accessed May 13, 2023).

90. **Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al.**
Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis 2012;18:268-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

91. **Murray, P. R., M.A. Pfaller, and K.S. Rosenthal.**
Médical microbiology, 5th ed, St-Louis, Missouri., 2005.

92. **Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Labia R, et al.**
Selection during Cefepime Treatment of a New Cephalosporinase Variant with Extended-Spectrum Resistance to Cefepime in an Enterobacter aerogenes Clinical Isolate. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1040-2. https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.1040-1042.2004.

93. **Bagge N, Ciofu O, Hentzer M, Campbell JIA, Givskov M, Høiby N.**
Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in Pseudomonas aeruginosa caused by a new insertion sequence (IS1669) located in ampD. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3406-11. https://doi.org/10.1128/AAC.46.11.3406-3411.2002.

94. **Mugnier PD, Poirel L, Nordmann P.**
Functional analysis of insertion sequence ISAba1, responsible for genomic plasticity of Acinetobacter baumannii. J Bacteriol 2009;191:2414-8. https://doi.org/10.1128/JB.01258-08.

95. **Corvec S, Poirel L, Naas T, Drugeon H, Nordmann P.**
Genetics and Expression of the Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinase Gene blaOXA-23 in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1530-3. https://doi.org/10.1128/AAC.01132-06.

96. **Zhou Y, Yu H, Guo Q, Xu X, Ye X, Wu S, et al.**
Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram-negative bacilli with high-level resistance to aminoglycosides. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol 2010;29:1349-53. https://doi.org/10.1007/s10096-010-1004-1.

97. **Ravasi P, Limansky AS, Rodriguez RE, Viale AM, Mussi MA.**
ISAba825, a Functional Insertion Sequence Modulating Genomic Plasticity and blaOXA-58 Expression in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:917-20. https://doi.org/10.1128/AAC.00491-10.

98. **Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, Wichelhaus TA, Göttig S, Hunfeld K-P, et al.**
Molecular characterization of blaNDM-1 in an Acinetobacter baumannii strain isolated in Germany in 2007. J Antimicrob Chemother 2011;66:1998-2001. https://doi.org/10.1093/jac/dkr256.

99. **Toussaint A, Merlin C.**
Mobile elements as a combination of functional modules. Plasmid 2002;47:26-35. https://doi.org/10.1006/plas.2001.1552.

100. **Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases - 8th Edition n.d.**
https://www.elsevier.com/books/feigin-and-cherrys-textbook-of-pediatric-infectious-diseases/unknown/978-0-323-39281-5 (accessed May 6, 2023).

101. **Saleem AF, Shah MS, Shaikh AS, Mir F, Zaidi AKM.**
Acinetobacter species meningitis in children: a case series from Karachi, Pakistan. J Infect Dev Ctries 2011;5:809–14. https://doi.org/10.3855/jidc.1697.

102. **Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R.**
The emergence of clinical resistance to tigecycline. Int J Antimicrob Agents 2013;41:110–6. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.005.

103. **Shin JA, Chang YS, Kim HJ, Kim SK, Chang J, Ahn CM, et al.**
Clinical Outcomes of Tigecycline in the Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Infection. Yonsei Med J 2012;53:974–84. https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.5.974.

104. **Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.**
Lancet Infect Dis 2010;10:303–4. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70089-X.

105. **Uwingabiye J, Frikh M, Lemnouer A, Bssaibis F, Belefquih B, Maleb A, et al.**
Acinetobacter infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units. Pan Afr Med J 2016;23. https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.191.7915.

106. **KHALDI Hassna.**
Epidémiologie de l'infection à Acinetobacter baumannii au CHU de Marrakech 2016.

107. **Sakhi A, Elbazi K, Meghraoui TE, Miloudi M, Kamouni E, Zouhair S, et al.**
ACINETOBACTER BAUMANNII: EPIDEMIOLOGY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE n.d.

108. **Rada R, Nakhli R, Khayati S, Said LA, Zahlane K.**
Epidemiological Aspect and Antibiotic Resistance Profile of Acinetobacter baumannii in the Resuscitation Department of Ibn Tofail Hospital CHU Med V. Haya Saudi J Life Sci 2022;7:74–7. https://doi.org/10.36348/sjls.2022.v07i03.001.

109. **Merzougui L, Barhoumi T, Guizani T, Barhoumi H, Hannachi H, Turki E, et al.**
Les infections nosocomiales en milieu de réanimation: incidence annuelle et aspects cliniques au Service de Réanimation Polyvalente, Kairouan, Tunisie, 2014. Pan Afr Med J 2018;30:143. https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.143.13824.

110. **Banerjee T, Mishra A, Das A, Sharma S, Barman H, Yadav G.**
High Prevalence and Endemicity of Multidrug Resistant Acinetobacter spp. in Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital, Varanasi, India. J Pathog 2018;2018:9129083. https://doi.org/10.1155/2018/9129083.

111. **Duman Y, Ersoy Y, Tanriverdi ES, Otlu B, Toplu SA, Gözükara Bağ HG, et al.**
Oral colonization of Acinetobacter baumannii in intensive care units: Risk factors, incidence, molecular epidemiology, association with the occur of pneumonia and sepsis, and infection control measures. Iran J Basic Med Sci 2022;25:239-44. https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.59713.13243.

112. **Strateva TV, Sirakov I, Stoeva TJ, Stratev A, Peykov S.**
Phenotypic and Molecular Characteristics of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Isolates from Bulgarian Intensive Care Unit Patients. Microorganisms 2023;11:875. https://doi.org/10.3390/microorganisms11040875.

113. **Ceparano M, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Renzi E, Tufi D, et al.**
Acinetobacter baumannii Isolates from COVID-19 Patients in a Hospital Intensive Care Unit: Molecular Typing and Risk Factors. Microorganisms 2022;10:722. https://doi.org/10.3390/microorganisms10040722.

114. **Zahra N, Zeshan B, Qadri MMA, Ishaq M, Afzal M, Ahmed N.**
Phenotypic and Genotypic Evaluation of Antibiotic Resistance of Acinetobacter baumannii Bacteria Isolated from Surgical Intensive Care Unit Patients in Pakistan. Jundishapur J Microbiol 2021;14. https://doi.org/10.5812/jjm.113008.

115. **Al-Tamimi M, Albalawi H, Alkhawaldeh M, Alazzam A, Ramadan H, Altalalwah M, et al.**
Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii in Jordan. Microorganisms 2022;10:849. https://doi.org/10.3390/microorganisms10050849.

116. **Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruíz de Alegría C, et al.**
Epidemiologic and clinical impact of Acinetobacter baumannii colonization and infection: a reappraisal. Medicine (Baltimore) 2014;93:202-10. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000036.

117. **Karampatakis T, Antachopoulos C, Tsakris A, Roilides E.**
Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Greece: an extended review (2000-2015). Future Microbiol 2017;12:801-15. https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0200.

118. **Çağlan E, Nigiz Ş, Sancak B, Gür D.**
Resistance and heteroresistance to colistin among clinical isolates of Acinetobacter baumannii. Acta Microbiol Immunol Hung 2020;67:107-11. https://doi.org/10.1556/030.66.2019.021.

119. **Çağlan E, Nigiz Ş, Sancak B, Gür D.**
Resistance and heteroresistance to colistin among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Acta Microbiol Immunol Hung 2019:1-5. https://doi.org/10.1556/030.66.2019.021.

120. **Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Naycı Atış S, Kaya A.**
Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant Acinetobacter baumannii: risk factors, clinical features, and outcomes. Am J Infect Control 2014;42:206-8. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.09.003.

121. **Ziglam H, Elahmer O, Amri S, Shareef F, Grera A, Labeeb M, et al.**
Antimicrobial resistance patterns among Acinetobacter baumannii isolated from burn intensive care unit in Tripoli, Libya. Int Arab J Antimicrob Agents 2012;2.

122. **El Kettani A, Maaloum F, Diawara I, Katfy K, Harrar N, Zerouali K, et al.**
Prevalence of Acinetobacter baumannii bacteremia in intensive care units of Ibn Rochd University Hospital, Casablanca. Iran J Microbiol 2017;9:318-23.

123. **Maraki S, Mantadakis E, Mavromanolaki VE, Kofteridis DP, Samonis G.**
A 5-year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of Acinetobacter baumannii Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital. Infect Chemother 2016;48:190-8. https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.3.190.

124. **Kostyanev T, Xavier BB, García-Castillo M, Lammens C, Bravo-Ferrer Acosta J, Rodríguez-Baño J, et al.**
Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates collected within the EURECA study. Int J Antimicrob Agents 2021;57:106345. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106345.

125. **Poirel, L., and P. Nordmann.**
Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. Clin. Microbiol. Infect.2006 .n.d.

126. **https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance n.d.**

127. **Masson E.**
Caractéristiques clinico-épidémiologiques des infections à *Acinetobacter baumannii* en réanimation. EM-Consulte n.d. https://www.em-consulte.com/article/920343/caracteristiques-clinico-epidemiologiques-des-infe (accessed May 6, 2023).

128. **Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2021 2022.**
https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021 (accessed May 6, 2023).

129. **SARM, ABRI, E.BLSE… ERG et EPC des BMR à l'émergence des BHRe O. Meunier**
Equipe Opérationnelle d'Hygiène J. Exinger Laboratoire de Bactériologie F. Kara Référent Antibiothérapie – Service de Médecine Interne Centre Hospitalier de HAGUENAU. 2016.

130. **Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R.**
The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) Acinetobacter baumannii in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. Emerg Microbes Infect 2019;8:1747-59. https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1698273.

131. **Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al.**
Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and network meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist 2021;24:136-47. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021.

132. **Park J-M, Yang K-S, Chung Y-S, Lee K-B, Kim J-Y, Kim S-B, et al.**
Clinical Outcomes and Safety of Meropenem-Colistin versus Meropenem-Tigecycline in Patients with Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Pneumonia. Antibiotics 2021;10:903. https://doi.org/10.3390/antibiotics10080903.

133. **Diep DTH, Tuan HM, Ngoc KM, Vinh C, Dung TTN, Phat VV, et al.**
The clinical features and genomic epidemiology of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections at a tertiary hospital in Vietnam. J Glob Antimicrob Resist 2023. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.04.007.

134. **Katip W, Oberdorfer P, Kasatpibal N.**
Effectiveness and Nephrotoxicity of Loading Dose Colistin-Meropenem versus Loading Dose Colistin-Imipenem in the Treatment of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infection. Pharmaceutics 2022;14:1266. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061266.

135. **Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al**
Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. Antimicrob Agents Chemother 2022;66:e01991-21. https://doi.org/10.1128/aac.01991-21.

136. **Boral J, Genç Z, Pınarlık F, Ekinci G, Kuskucu MA, İrkören P, et al.**
The association between Acinetobacter baumannii infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit. Sci Rep 2022;12:20808. https://doi.org/10.1038/s41598-022-25493-8.

137. **Rangel K, De-Simone SG.**
Acinetobacter baumannii during COVID-19: What Is the Real Pandemic? Pathogens 2023;12:41. https://doi.org/10.3390/pathogens12010041.

138. **Langford BJ, Soucy J-PR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al.**
Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2023;29:302-9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006.

139. **Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al.**
In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01454-17. https://doi.org/10.1128/AAC.01454-17.

140. **Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al.**
Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021;21:226-40. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

141. **Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF.**
In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. Antimicrob Agents Chemother n.d.;66:e01990-21. https://doi.org/10.1128/AAC.01990-21.

142. **Yamano Y.**
In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2019;69:S544-51. https://doi.org/10.1093/cid/ciz827.

143. **Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W.**
Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. Front Pharmacol 2022;13:896971. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.896971.

144. **Mehta Y, Gupta A, Todi S, Myatra S, Samaddar DP, Patil V, et al.**
Guidelines for prevention of hospital acquired infections. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med 2014;18:149-63. https://doi.org/10.4103/0972-5229.128705.

145. **Gaynes R, Edwards JR,**
National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2005;41:848-54. https://doi.org/10.1086/432803.

146. **Programmes RICAI - Onerba 2016.**
http://onerba.org/publications/congres-formations/ricai/ (accessed May 12, 2023).

# قسم الطبيب

## أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في إنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أخاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

**والله على ما أقول شهيدا**

كلية الطب والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2023 أطروحة رقم 196

# الراكدة البومانية في العناية المركزة : البيانات الوبائية الحالية و مقاومة المضادات الحيوية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2023/05/30**

من طرف


**ةسن آلا مها المزلاني**

المزدادة في 02 أبريل 1996


## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب


**الكلمات الأساسية:**

الراكدة البومانية - العناية المركزة - الحالة الوبائية - مقاومة المضادات الحيوية


## اللجنة

| | | |
|---|---|---|
| السيد | سَ. الزهير<br>أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات | الرئيس |
| السيد | ي. الكموني<br>أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات | المشرف |
| السيدة | لَ. أرسالن<br>أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات | الحكام |
| السيد | أ. بلحاج<br>أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير | |