

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers  
Département de Biologie



# MÉMOIRE

Présenté par

**BENBRIK NIHEL**  
*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En MICROBIOLOGIE FONDAMENTALE

**Thème**

**Etude de la résistance aux antibiotiques chez  
*Acinetobacter baumannii* isolé au service de réanimation**

Soutenu le 15 juillet, devant le jury composé de :

Présidente	Mme BENDIMERAD. N	Maitre de conférences B	Université Tlemcen
Encadrant	Mme MESLIE	Maitre de conférences B	Université Tlemcen
Examineur	Mr REBIAH.S	Professeur	Université Tlemcen

**Année universitaire 2020/2021**

# *Remerciement*

*« Avec le temps et la patience, on vient à bout de tout ». Après l'effort, un jour est venu aussi longtemps que nous avons attendu, un jour qui n'est pas comme tous les jours, un jour qui incarne les efforts des années. Et pour cela il faut dire le mot de gratitude et de remerciement.*

*Après toutes ces années, on a forcément plein de monde à remercier. Avant tous nous remercions «Allah» le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour accomplir ce modeste travail.*

*J'exprime ensuite mes sincères gratitudee à **Mme MESLI ESMA** maitre de Conférences classe B au département de biologie. Faculté SNV-STU Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen qui a bien voulu m'encadrer, je tiens à lui adresser mes vifs remerciements pour ses conseils, son orientation et ses encouragements tout au long de ce travail.*

*Mes sincères remerciements vont également à **Mme BENDIMERAD NAHIDA** maitre de Conférences classe B au département de biologie. Faculté SNV-STU Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour sa gentillesse, sa disponibilité et l'intérêt qu'elle a porté à notre travail en acceptant de présider le jury*

*Mes remerciements les plus vifs s'adressent aussi à **MR REBIAHI SID AHMED** Professeur au département de biologie. Faculté SNV-STU Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen qui a bien voulu nous honorer en acceptant d'être l'examinatrice de ce travail.*

*Je tiens également à remercier tous qui, de près ou de loin, nous ont aidé dans l'élaboration de ce projet.*

*Enfin, nous présentons nos remerciements à l'ensemble des enseignants du département de biologie qu'ils ont contribué à notre formation.*

# *Dédicace*

*A l'aide de Dieu le tout Puissant, j'ai pu achever ce travail que je dédie avec toute mon affection aux êtres les plus chers au monde à mes yeux qui n'ont pas cessé de me fournir leur soutien et leur encouragement*

## ***A ma chère mère Hadjira***

*La lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, je remercie de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse. (Je suis très fière d'être ta fille). Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse dieu, te préserver du mal, te comble de santé et de Bonheur.*

## ***A mon cher père Boumedienne***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être. Que Dieu t'apporte santé, bonheur et longue vie.*

## ***A mes chers beaux-parents Abderrahim et Zahia***

*اللهم اغفر لهم وارحمهم وعافهم واعف عنهم وأكرم نزلهم ووسع مدخلهم و اجعل قبورهم روضة من رياض الجنة و لا تجعلها حفرة من حفرة النار برحمتك يا ارحم الراحمين*

## ***A mon cher mari Samir***

*Qui ma aidé et encouragé durant tout au long de ce travail. Merci d'être toujours là, à mes côtés. Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonde, je te dis « dans le ciel il y a les nuages, dans le désert il ya les mirages et dans mon cœur il ya ton visage », que dieu te comble de bonheur et de santé.*

## ***A mes chers enfants Souhil et Nadine***

*Vos sourires illuminent mes journées, votre joie me donne toute l'énergie pour avancer et votre présence me fait rayonner, je vous souhaite une vie pleine de réussite, de bonheur, de santé et d'être toujours heureux et à mes cotés*

*Que Dieu vous protège et garde pour moi et que inshaallah vous auraient un bon avenir*

## ***A mes chères sœurs Nesrine et Narcisse et à mon Cher frère Nassim***

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présents à mes côtés.*

## ***A mes amies, collègues et compagnons d'étude***

*Merci pour votre disponibilité, amitié, et soutien apporté depuis le jour de notre connaissance ainsi pour les moments agréables que nous avons passés ensemble*

## ***A toute la famille BENBRIK, CHERGUI et BESTAOUI***

# Table des matières

*Résumé*

*Abstract*

*ملخص*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

*Liste d'abréviation*

*Introduction* ..... - 1 -

*Partie I Synthèse bibliographique*..... - 3 -

*Chapitre 1 Acinetobacter Baumannii*..... - 4 -

*1. Généralité*..... - 5 -

*2. Caractères culturels* ..... - 5 -

*3. Classification et nomenclature* ..... - 6 -

*4. Caractères biochimiques* ..... - 6 -

*5. Epidémiologie et Habitat*..... - 7 -

*6. Pouvoir pathogène*..... - 7 -

*Chapitre 2 Antibiotiques* ..... - 8 -

*1. Historique* ..... - 10 -

*2. Définition* ..... - 10 -

*3. Classification et mode d'action* ..... - 10 -

*4.  $\beta$ -lactamines* ..... - 12 -

4.1. Définition ..... - 12 -

4.2. Classification des  $\beta$ -Lactamines ..... - 12 -

4.3. Mécanisme d'action ..... - 15 -

*5. Les aminosides* ..... - 15 -

5.1. Définition ..... - 15 -

5.2. Classification des aminosides ..... - 16 -

5.3. Mécanisme d'action des aminosides ..... - 16 -

*6. Les quinolones* ..... - 16 -

6.1. Définition ..... - 16 -

6.2. Classification des quinolones ..... - 16 -

6.3. Mécanisme d'action des quinolones ..... - 17 -

*7.  $\beta$ -lactamases* ..... - 17 -

7.1. Classification des  $\beta$ -lactamases ..... - 17 -

*Chapitre 3 Résistance aux antibiotiques chez Acinetobacter Baumannii* ..... - 17 -

<b>1. Définition</b> .....	- 18 -
<b>2. Types de résistance</b> .....	- 18 -
2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque .....	- 18 -
2.2. Résistance acquise .....	- 18 -
<b>3. Mécanismes de résistance d'<i>A. Baumannii</i> aux antibiotiques</b> .....	- 19 -
<b>4. Résistance aux beta lactamines</b> .....	- 20 -
4.1. Résistance non enzymatique aux beta lactamines .....	- 20 -
4.2. Résistance enzymatique aux bêtalactamines .....	- 21 -
<b>5. Résistance aux aminosides</b> .....	- 22 -
<b>6. Résistance aux quinolones</b> .....	- 22 -
<b>Partie II Traitement des articles</b> .....	- 26 -
<b>Chapitre 4 Matériel et Méthodes</b> .....	- 27 -
<b>1. Isolement d'<i>Acinetobacter Baumannii</i></b> .....	- 27 -
<b>2. Identification d'<i>Acinetobacter Baumannii</i></b> .....	- 27 -
<b>3. Antibiogramme</b> .....	- 28 -
<b>4. Détection phénotypique des mécanismes de résistance</b> .Erreur ! Signet non défini.	
<b>Chapitre 5 Résultat et discussion</b> .....	- 32 -
<b>1. Résultats</b> .....	- 32 -
1.1. Isolement d' <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	- 32 -
1.2. Identification d' <i>Acinetobacter Baumannii</i> .....	- 32 -
1.3. Antibiogramme .....	Erreur ! Signet non défini.
1.4. Détection phénotypique des mécanismes de résistance .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>2. Discussion</b> .....	- 42 -
<b>Conclusion</b> .....	- 45 -
<b>Référence bibliographique</b> .....	- 51 -
<b>Résumé</b>	

## Résumé

*Acinetobacter Baumannii* est l'une des espèces les plus apparentées aux infections nosocomiales. Du fait de l'association de multiples mécanismes de résistance, elle est résistante à de nombreuses familles d'antibiotiques. Cette bactérie présente une capacité d'adaptation croissante aux antibiotiques, ce qui entraîne souvent de graves problèmes de traitement. L'identification des souches est réalisée selon les méthodes conventionnelles, et l'étude de sensibilité aux antibiotiques sont réalisées selon les normes du CASFM. Le taux de résistance à la CAZ est de 81,8%, le taux de résistance à l'amikacine (AMK) est de 88,9% et le taux de résistance à la CIP est de 90,5%. Le taux de résistance à l'IPM était de 94,5%. Le traitement de ces infections est souvent difficile car elles présentent une résistance naturelle et acquise à de nombreux antibiotiques.

**Mots clés :** *Acinetobacter Baumannii*, résistance aux antibiotiques, infection hospitalière.

## **Abstract**

*Acinetobacter Baumannii* is one of the most related species to hospital-acquired infections. Due to the combination of multiple resistance mechanisms, it is resistant to many families of antibiotics. This bacterium has an increasing capacity to adapt to antibiotics, which often leads to serious treatment problems. Strain identification is performed according to conventional methods, and antibiotic susceptibility testing is performed according to CASFM standards. The rate of resistance to CAZ is 81.8%, the rate of resistance to amikacin (AMK) is 88.9% and the rate of resistance to IPC is 90.5%. The rate of resistance to IPM was 94.5%. Treatment of these infections is often difficult because they have natural and acquired resistance to many antibiotics.

**Key words:** *Acinetobacter Baumannii*, antibiotic resistance, hospital infection.

## ملخص

هي واحدة من أكثر الأنواع ارتباطاً بالعدوى في المستشفيات ، وبسبب مزيج من آليات المقاومة المتعددة *Acinetobacter Baumannii* ، فهي مقاومة للعديد من عائلات المضادات الحيوية. تتمتع هذه البكتيريا بقدرة متزايدة على التكيف مع المضادات الحيوية، مما يؤدي غالباً إلى مشاكل علاجية خطيرة. يتم تحديد السلالات وفقاً للطرق التقليدية، ويتم إجراء دراسة الحساسية للمضادات الحيوية وفقاً لمعايير كان . 90.5% CIP ، ومعدل المقاومة لـ 88.9% (AMK) ، ومعدل مقاومة الأميكاسين 81.8% CAZ تبلغ نسبة المقاومة لـ CASFM. غالباً ما يكون علاج هذه الالتهابات صعباً لأن لديهم مقاومة طبيعية ومكتسبة للعديد من المضادات . 94.5% IPM معدل المقاومة لـ .  
الحيوية

### الكلمات المفتاحية:

، مقاومة المضادات الحيوية ، التهابات المستشفيات ، *Acinetobacter Baumannii*

## *Liste des figures*

<b>Figure 1:</b> Observation microscopique d'Acinetobacter Baumannii. ....	- 5 -
<b>Figure 2:</b> Cycle $\beta$ -lactame.....	- 12 -
<b>Figure 3:</b> Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs.....	- 14 -
<b>Figure 4:</b> Action des bêta-lactamines. ....	- 15 -
<b>Figure 5 :</b> Structure de base des quinolones .....	- 16 -
<b>Figure 6:</b> mécanisme de résistance aux antibiotiques.....	- 20 -
<b>Figure 7:</b> Structure d'un aminoside et les sites de modification par les enzymes ANT, APH et AAC	- 22 -
<b>Figure 8:</b> résistance aux antibiotiques. ....	- 23 -
<b>Figure 9:</b> Distribution des gènes de la pompe à efflux parmi les isolats d'A. Baumannii. ...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 10 :</b> Répartition des germes isolées chez les brûlés durant la période d'étude .	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 11:</b> Dendrogramme de projection spectrale moyenne (MSP) généré par le logiciel BIOTYPER (version 2 ; Bruker Daltonics) de souches d'Acinetobacter spp. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 12:</b> Gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium (2 %) de Produits amplifiés par PCR à partir d'ADN extrait d'A. Baumannii isolats et amplifiés avec des amorces du gène de l'ARNr 16S .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 13:</b> Gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium (2 %) de Produits amplifiés par PCR à partir d'ADN extrait d'A. Baumannii isolats et amplifiés avec des amorces du gène blaOXA-51 .	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 14:</b> Résistance aux antibiotiques parmi les isolats d'A. Baumannii (N = 195,100 %).....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1:</b> Classification d'Acinetobacter .....	- 6 -
<b>Tableau 2:</b> désignation des différentes familles d'antibiotiques .....	- 11 -
<b>Tableau 3:</b> Classification des antibiotiques selon leurs sites d'action.....	- 12 -
<b>Tableau 4:</b> Gènes cibles et amorces correspondantes utilisées dans cette étude.....	- 29 -
<b>Tableau 5:</b> Distribution des isolats d'A. Baumannii et MDR A. Baumannii dans les échantillons cliniques (brûlures et plaies) .....	- 32 -
<b>Tableau 6:</b> Principaux sites de prélèvements bactériologiques chez les brûlés durant la période d'étude. . -	34 -
<b>Tableau 7:</b> Évolution de la résistance aux antibiotiques d'A. Baumanii durant la période d'étude .....	- 37 -
<b>Tableau 8:</b> L'impact des pompes à efflux sur la CMI de l'imipénem.....	- 38 -
<b>Tableau 9:</b> L'impact des gènes de la pompe à efflux sur les isolats résistants à l'imipénème (N = 109) .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Tableau 10:</b> Taux de résistance des isolats d'Acinetobacter spp dans cette étude .....	- 39 -
<b>Tableau 11:</b> Isolats d'Acinetobacter spp en relation avec la présence d'enzymes carbapénémases .....	- 39 -
<b>Tableau 12:</b> Répartition des gènes codant pour les carbapénèmes dans les trois hôpitaux.....	- 41 -

## *Liste d'abréviation*

**A. baumannii** : Acinetobacter baumannii

**CMI**: concentration minimaie inhibitrice

**USI**: unité des soins intensifs

**DDST**: Denver Developmental Screening Test

**CLSI**: clinical and laboratory standards institute

**FDA**: food and drug administration

**MH**: muellerhinton

**CST**: coefficient de saturation de la transferrine

**UV** : ultra-violet

**MDRAB** : multidrugresistanceacinetobacter baumannii

**OMS** : organisation mondiale de santé

**AMK**: amikcain

**CIP**: ciprofloxacine

**IPM**: imipenem

**Bla<sub>oxa</sub>**: Betalactamase oxacilline

**ARN**: Acide Ribo-Nucléique

**ARN<sub>r</sub>**: ARN ribosomal

**AND**: AcideDésoxy-ribo-Nucléique

**MDR**: multidrug resistance

**OXA**: Oxacilline SHV: Sulfhydryl variable

# *Introduction*

*Acinetobacter Baumannii* est une bactérie Gram négatif non fermentante. C'est un pathogène opportuniste qui provoque des infections nosocomiales graves, en particulier chez les patients en réanimation. La plupart des infections sont une épidémie devenue difficile à traiter en raison de la résistance des souches *Acinetobacter Baumannii* en une variété d'antibiotiques, y compris les  $\beta$ -lactamines (**Koeleman et al., 2001 ; Jeong et al., 2006**).

Le service de réanimation est surtout un service qui est exposé au risque de complication parmi lesquels les infections nosocomiales qui tiennent une place importante. Ce type d'infections, que l'on qualifie de nosocomiales ou intra hospitalières, est plus fréquent. Chaque année, ces infections touchent près d'un million de patients hospitalisés dans le monde. Les infections nosocomiales posent un problème majeur par leur fréquence, leur sévérité et la multirésistance de leurs agents responsables aux antibiotiques (**Rouby,1994**).

Aujourd'hui, la résistance bactérienne aux antibiotiques reste un problème majeur de santé publique. La situation à l'hôpital semble particulièrement préoccupante. La pression de sélection exercée par l'utilisation importante de l'antibiothérapie et la diffusion épidémique des souches résistantes sont les deux facteurs principaux conditionnant cette évolution (**Soussy, 2007**).

Ainsi, notre étude qui entre dans ce cadre a pour objectif :

- L'isolement, l'identification et l'antibiogramme d'une collection de souches d'*Acinetobacter Baumannii* au niveau du service de réanimation du CHU de Tlemcen.
- Evaluer les mécanismes de résistance aux antibiotiques.

# *Partie I*

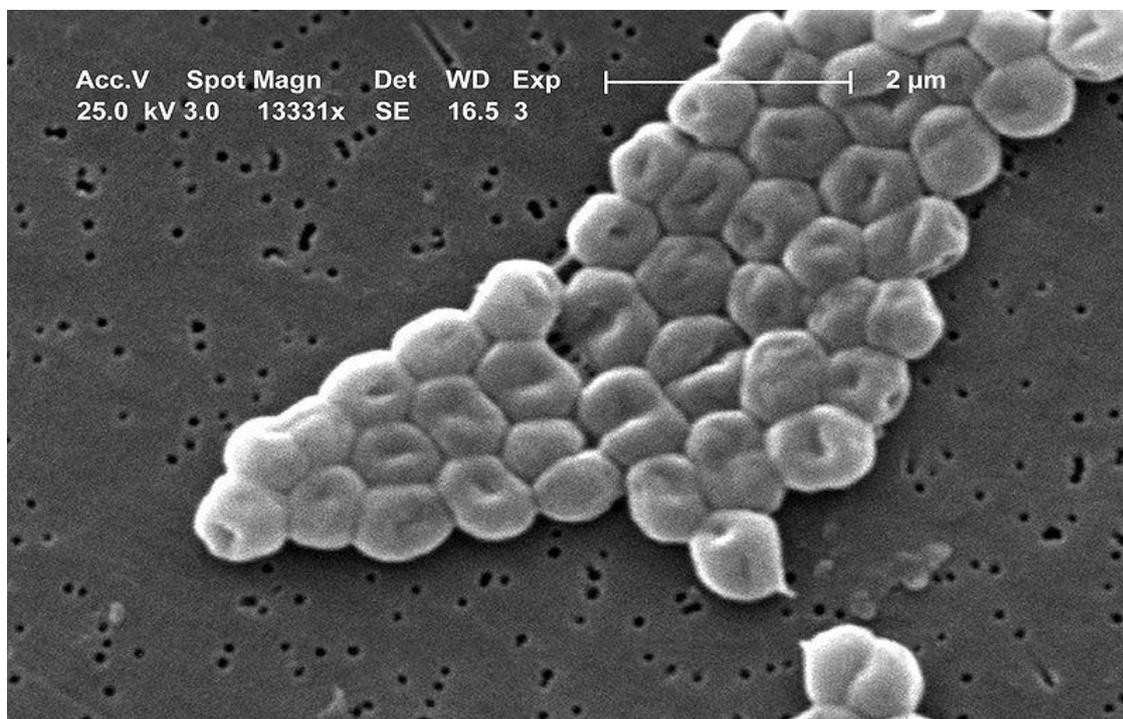
## **Synthèse bibliographique**

# *Chapitre 1*

*Acinetobacter Baumannii*

## 1. Généralité

*Acinetobacter Baumannii* est un cocci Gram négatif, non fermenté, strictement aérobie, non sporulé, parfois encapsulé, immobile, catalase positive et ne contenant pas d'oxydase. C'est une bactérie omniprésente qui peut être isolée du sol, de l'eau, des animaux et des humains, et qui peut utiliser une variété de substrats comme sources d'énergie (**Zahounet al., 2010**). Cette bactérie se développe bien sur des milieux communs à une température optimale de 30 à 32°C. Les colonies sur gélose ordinaire ont un diamètre de 2-3 mm, sont convexes, ont des bords réguliers et sont généralement translucides (**Fomba, 2006**). *A. Baumannii* est identifié comme un pathogène nosocomial, à l'origine de nombreuses infections nosocomiales graves. Parce qu'il peut développer de multiples mécanismes de résistance à de nombreux antibiotiques, il conduit à de réelles difficultés de traitement (**Baron et al., 1995**).



**Figure 1:** Observation microscopique d'*Acinetobacter Baumannii*.

## 2. Caractères cultureux

Des souches d'*Acinetobacter Baumannii* apparaissent à l'examen direct, comme des bacilles à Gram négatif ou des cocci, qui sont immobiles et ne forment pas de spores (**Joly-Guillou et Hidri, 2004**). Ces bactéries sont des cellules plus ou moins plates, sphériques ou en croissance. Paire ou des cellules en forme de bâtonnet à chaîne courte. Leur température de croissance optimale est de 32 ° C à 37 ° C. Les colonies sont lisses, avec des bords tranchants, généralement irisés, et de 2 mm de diamètre (**Larpent, 1997**).

### **3. Classification et nomenclature**

L'histoire d'*Acinetobacter* a commencé au début du 20e siècle. Le microbiologiste néerlandais Martinus Willem Beijerinck a décrit un micro-organisme appelé acétate de calcium *Micrococcus* isolé à partir d'échantillons de sol. En 1954, Brisou et Prévost proposent de nommer le genre *Acinetobacter* (du grec *akinetos* « immobile »). En 1986, grâce à la technologie d'hybridation ADN/ADN de Bouvet et Grimont, 12 espèces génomiques ou espèces génomiques ont été distinguées avec succès, une percée majeure dans l'histoire d'*Acinetobacter*. Jusqu'à présent, 35 espèces des bactéries *Acinetobacter* ont été décrites, dont 26 espèces nommées et 9 espèces génomiques. (Kemp et al., 2010 ; Howard et al., 2012). Certains sont clairement nommés acétates de calcium *Acinetobacter*, *Acinetobacter Hemolyticus* et *Acinetobacter Baumannii*, qui représentent les espèces d'*Acinetobacter* les plus importantes sur le plan clinique. *Acinetobacter* est actuellement défini comme appartenant à la famille des Moraxella, qui comprend *Moraxella*, *Acinetobacter* et *P. sychrobacter* (Bergogne-Bérézin et Towner, 1996).

**Tableau 1:** Classification d'*Acinetobacter*

<b>Règne</b>	<i>Bacteria</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Proteobacteria</i>
<b>Classe</b>	<i>Gammaproteobacteria</i>
<b>Ordre</b>	Pseudomonadales
<b>Famille</b>	Moraxellaceae
<b>Genre</b>	<i>Acinetobacter</i>

### **4. Caractères biochimiques**

*Acinetobacter Baumannii* appartient au groupe des non fermentants, aérobie strict et immobile (Richard et Kiredjian, 1995) ;

- Il réduit les nitrites en nitrates ;
- oxydase négative ;
- catalase positive (Sougakoff et Trystam, 2003).

## **5. Epidémiologie et Habitat**

*A. Baumannii* est une bactérie omniprésente dans la nature (sols, eaux, animaux) et commensal chez l'homme en bonne santé de façon transitoire à une faible densité sur la peau chaude et humide de l'aisselle, l'aîne, la gorge entre les orteils, des narines et du tractus intestinal, mais sans causer généralement d'infection, *A. Baumannii* ne se trouve que rarement dans le cadre de la microflore cutanée normale, D'après une étude seulement 3% (ou plus) de la population ont été colonisé par la bactérie (**Jaggi et al., 2012; Howard et al., 2012**).

## **6. Pouvoir pathogène**

Le bacille est souvent isolé chez les patients traités en unité de soins intensifs (**Acton, 2013**). *Acinetobacter Baumannii* représente la majorité des prélèvements respiratoires et des unités de soins intensifs. *Acinetobacter Baumannii* dans les infections respiratoires. *Acinetobacter Baumannii* semble être l'espèce la plus pathogène, elle peut provoquer des infections hospitalières graves telles que des pneumonies, des bactériémies, des infections urinaires ou des infections secondaires des plaies. *Acinetobacter Baumannii* est un pathogène nosocomial confirmé qui peut développer une résistance à plusieurs médicaments antimicrobiens (**Acton, 2013**).

# *Chapitre 2*

## **Antibiotiques**

### 1. Historique

En 1928, le médecin britannique Alexander Fleming découvre qu'il cultive des staphylocoques remplis de colonies de coton vert et blanc dans ses boîtes de Pétri, ce qui change le domaine du traitement. « *Penicillium notatum* » (**Gauthier, 1993**) Lorsqu'il a dû désinfecter ces boîtes contaminées, Fleming a remarqué qu'il y avait une zone circulaire autour de la colonie de moisissures dans laquelle les bactéries *Staphylococcus* ne se développaient pas. Il supposa qu'elle était causée par une substance sécrétée par des champignons et la nomma pénicilline (**Milhaud, 1978 ; Duval et Souny, 1990**). La découverte de la pénicilline a inspiré la recherche sur d'autres antibiotiques. Selman WAKSMAN a annoncé en 1944 avoir découvert un nouvel antibiotique, la streptomycine, produit par l'actinomycète *Streptomyces griseus* (**Andremont et Tibon-cornillot, 2006**).

### 2. Définition

Les antibiotiques sont définis comme toute substance antibactérienne d'origine biologique, synthétique ou semi-synthétique (**Lavigne, 2007**), qui peut inhiber sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, et ne produit généralement pas d'effets toxiques sur les organismes supérieurs (**Perronne, 1999**). Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de différents critères, tels que leur origine, leur structure et leur mécanisme d'action (**Nukaga et al., 2003**).

### 3. Classification et mode d'action

Les antibiotiques peuvent être classés selon (**Boulaahbal, 2006**) :

- Mode d'action (agissant sur la membrane plasmique, l'acide nucléique, la paroi, etc.).
- Le spectre d'activité : coques à Gram positif, coques à Gram négatif, etc.
- La source de la molécule : naturelle, synthétique ou semi-synthétique.

La structure chimique actuellement utilisée pour classer les antibiotiques. Il existe plus de 10 familles d'antibiotiques actuellement utilisées en médecine. Au sein d'une famille, les molécules sont regroupées selon leurs profils d'activité, par exemple : la pénicilline A, M et G (**Ramdani et al., 2010**). Dans une même famille, des molécules peuvent également être regroupées en fonction de modifications successives de leur structure chimique pour élargir leur domaine d'activité ou améliorer leur pharmacologie. C'est ce qu'on appelle les « antibiotiques de première génération », comme les céphalosporines et les quinolones (**Ramdani et al., 2010**).

Tableau 2: désignation des différentes familles d'antibiotiques (Ramdani et al., 2010).

Famille, Groupe	Dénomination commune Internationale DCI	Dénomination Commerciale
<b>Bêta-Lactamines Pénicillines</b>	Amoxicilline Benzathine pénicilline : Péni V Péni M oxacilline	Clamoxyl Extencilline Oracilline, Oспен Bristopen
<b>Oxapénames</b>	Ac.clavulanique+amoxicilline Ac.clavulanique+ticarcilline	Augmenti Claventin
<b>Céphalosporines</b>	Céfazoline Céfotaxime Ceftriaxone Céfixime Céftazidime	Céfacidal Claforan Rocéfine Oroke Fortum
<b>Carpapénèmes</b>	Imipénème	Tiénam
<b>Aminosides</b>	Gentamicine Spectinomycine Amikacine Framycetine	Gentalline Trobicine Amikli Soframycin
<b>Macrolides</b>	Erythromycine Spiramycine Azithromycine	Erythrocin Rovamycine Zithromax
<b>Streptogramines</b>	Pristinamycine Virginamycine	Pyostacine Staphylomycine
<b>Tétracyclines</b>	Chlorotétracycline Doxycycline	Auréomycine Vibramycine
<b>Quinolones</b>	Acide nalidixique Acide pipémidique Ofloxacin Ciprofloxacine	Négram Pipram Oflocet Ciprolon
<b>Les Polymyxines</b>	Colistine	Colymicine
<b>Sulfamides et Association</b>	Sulfamméthoxazol+Triméthoprime	Bactrim
<b>Acide Fusidique</b>	Acide fusidique	Fusidine
<b>Nitrofuranes</b>	Nitrofurazide Nitrofurantoïne	Erecefuryl Furadoïne
<b>Oxazolidinones</b>	Linézolide	Zyvoxid
<b>Les Imidazolés</b>	Métronidazole	Flagyl
<b>Phénicolés</b>	Thiamphénicol	Thiophénicol
<b>Rifamysines</b>	Rifampicine	Rifadine
<b>Glycopeptides</b>	Vancomycine Teicoplanine	Vancomycine Targocid

Tableau 3: Classification des antibiotiques selon leurs sites d'action (Samuel et al., 2018).

Mode d'action	Antibiotiques
Antibiotiques Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	$\beta$ -lactamines Glycopeptides
Modification de la perméabilité de la membrane cytoplasmique	Polymyxines
Inhibition de la synthèse protéique	Aminosides Macrolides Tétracyclines Chloramphénicol
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	Rifampicine Quinolones
Inhibition des voies métaboliques de l'acide folique	Sulfamides Triméthoprim

## 4. $\beta$ -lactamines

### 4.1. Définition

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, par le nombre et la diversité des molécules utilisables, et leurs indications pour le traitement et la prévention des infections bactériennes. Cette famille comprend les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monolactames. Elle se caractérise par la persistance du cycle des  $\beta$ -lactamines et des chaînes latérales cycliques et variables, ce qui explique la pharmacocinétique de divers produits (Cavallo, 2004).

### 4.2. Classification des $\beta$ -Lactamines

#### a) Pénames

Pénicilline G, pénicillines M, pénicilline A, pénicilline V, carboxy-pénicilline et uréido-pénicillines (Caillon, 2007).

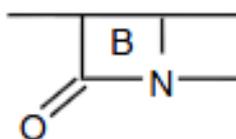


Figure 2: Cycle  $\beta$ -lactame (Cavallo et al., 2004).

### b) Céphèmes

➤ Céphamycines : Les principales molécules sont la céfoxitine et le céfotétan] qui sont rattachées, du fait de leurs propriétés, aux céphalosporines de deuxième génération. Elles sont caractérisées par un radical a-méthoxy en 16 positions 7. Ce radical protège le noyau b-lactame de l'hydrolyse par les bêtalactamases, mais est responsable d'un effet inducteur intense sur les céphalosporinases chromosomiques (**Cavallo et al., 2004**).

➤ Oxa -1-céphèmes : latamoxef (**Laurent, 2009**).

➤ Céphalosporines: Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7 amino céphalosporinique. Leur classification repose sur leur spectre d'activité de plus en plus large que sur leur structure chimique commune (**Toure, 2004**).

○ Céphalosporines de première génération : Il existait plus d'une dizaine céphalosporines dites de première génération mais certaines ne sont plus commercialisées. Exemple : Céfactol, Céfadroxil, Céfalexine, Céfalotine, Céfatrizine, Céfazoline, Céfradine.

○ Céphalosporines de deuxième génération: Les céphalosporines de deuxième génération comprennent la céfuroxime, le céfamandole et la céfoxitine. Elles sont caractérisées par une meilleure résistance aux  $\beta$ -lactamases et un spectre d'action plus large, une activité à faible concentration, une bonne diffusion tissulaire (**Allain, 2008**).

○ Céphalosporines de troisième génération : Exemple : Céfotaxime - ceftazidime – ceftriaxone – céfopérazone (**Toure, 2004**).

○ Céphalosporines de quatrième génération : Restent actives chez les enterobactéries ayant acquis une résistance aux C3G par hyperproduction d'une céphalosporinase, inactives en cas de bêtalactamases à spectre étendu. Exemple : Cefepime, Cefpirome (**Hincky, 2008**).

### c) Carbapénèmes

Les carbapénèmes sont des  $\beta$ -lactamines qui présentent un très large spectre d'activité et une grande stabilité vis-à-vis de la plupart des  $\beta$ -lactamases. L'imipénème et le méropénème ont été les deux premiers représentants disponibles en clinique. Une troisième molécule s'est ajoutée, l'ertapénème (**Zhanel et al., 2005**). Parmi les nouveaux carbapénèmes, le doripénème garde une meilleure activité sur les bacilles à Gram négatif et particulièrement sur les aérobies stricts (**Zahar et al., 2010**).

### d) Monobactames :

Leur noyau se caractérise par la présence du noyau monocyclique, azétidine, limité au cycle  $\beta$ -lactame. Exemple : Aztreonam (**Cavallo, 2004**).

e) Inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases :

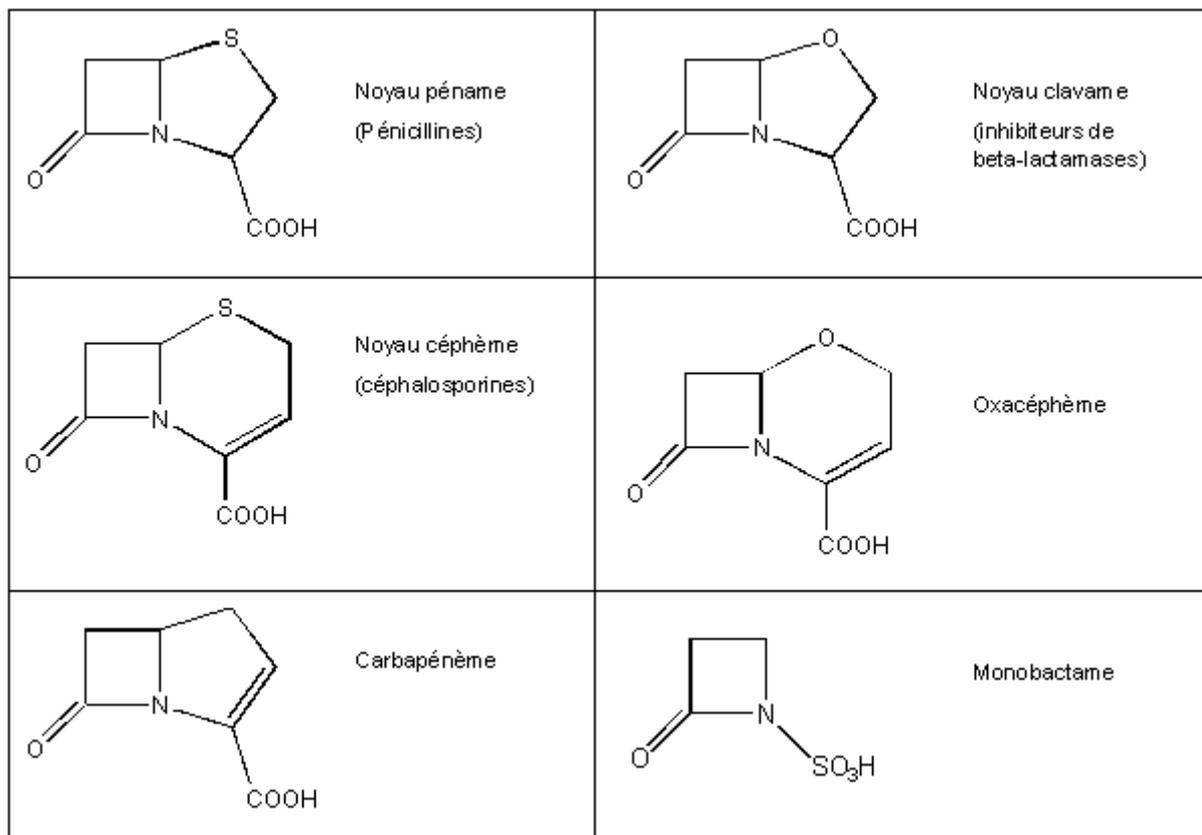
Les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases possèdent une faible activité antibactérienne intrinsèque. En se liant à la bêtalactamase, ils permettent l'activité de la bêtalactamine à laquelle ils sont associés. Il en résulte une action synergique et une augmentation de l'activité de la bêtalactamine. Actuellement, 3 inhibiteurs sont disponibles :

Amoxicilline : acide clavulanique (Augmentin) (Andre et al., 1998).

Pipéracilline : tazobactam (Tazocillin).

Sulbactam : En plus de son effet inhibiteur irréversible sur les  $\beta$ -lactamase.

Le sulbactam a une activité antibiotique intrinsèque sur quelques germes, mais il est toujours utilisé en association avec les antibiotiques détruits par les b-lactamases (Allain, 2008).



**Figure 3:** Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs (Tulkens et al., 2002).

### 4.3. Mécanisme d'action

Les  $\beta$ -lactamines ont le même mécanisme d'action. Elles inhibent la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne en se liant de manière covalente avec certaines enzymes responsables de la transpeptidation. La transpeptidation est une étape importante dans la synthèse du peptidoglycane (Cavallo et al., 2004). Ces enzymes sont situées à la surface externe de la membrane interne et sont appelées protéines de liaison à la pénicilline ou PLP (Fauchère et Avril, 2002). Les PLP existent en nombre différent (de 3 à plus de 8), selon le type de bactérie, et ont des affinités différentes pour chaque famille de  $\beta$ -lactames (Fisher et al., 2005).

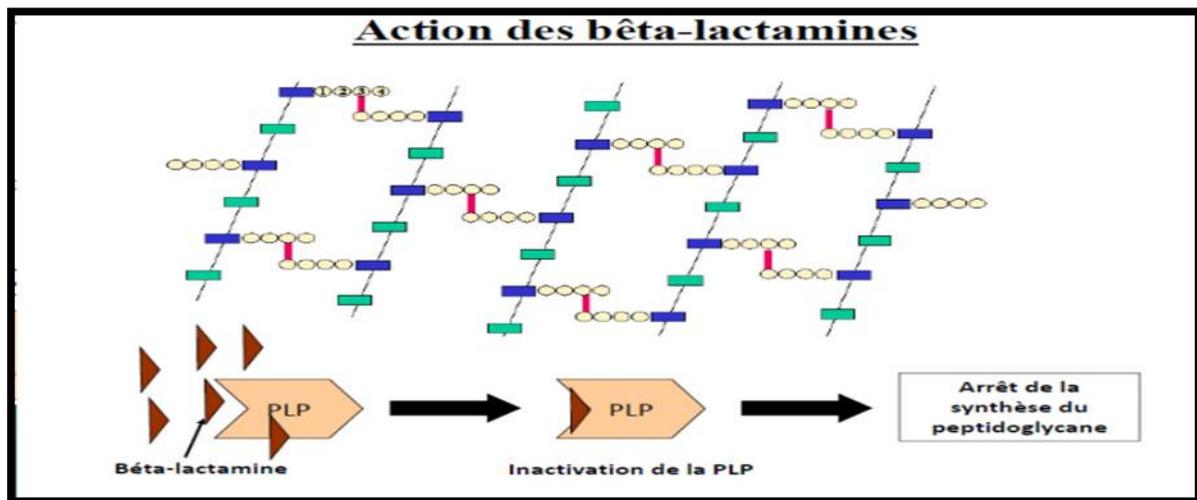


Figure 4: Action des bêta-lactamines.

## 5. Les aminosides

### 5.1. Définition

Les aminosides sont des molécules polycationiques (Faure, 2009). Ce sont des hétéroglycosides naturels formés d'un ou plusieurs glycosides liés à un alcool aminocyclique (Yala et al., 2001), qui peut être la streptomycine (dans la streptomycine) ou la 2-désoxystreptamine ( Parmi tous les autres aminosides, le sucre est lié à l'aminoglycosides alcool en position 4, et 6 pour tous les aminosides, à l'exception de la néomycine, le sucre est lié aux positions 4 et 5 (Faure, 2009) Aminositides La classe se lie au site de décodage A de l'ARN 16S et constitue principalement la sous-unité 30S, le ribosome de la sous-unité 50S.Cette combinaison perturbe la synthèse des protéines par des mécanismes complexes, notamment l'inhibition des étapes d'élongation conduisant à l'arrêt de la synthèse des protéines  $\alpha$ , et L'introduction d'erreurs dans la lecture des codons d'ARNm conduit à la production de protéines anormales (Faure, 2009).

### 5.2. Classification des aminosides

Ils sont divisés en trois classes :

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

### 5.3. Mécanisme d'action des aminosides

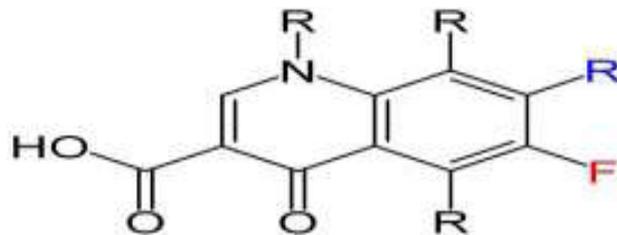
Les aminosides jouent un rôle dans les ribosomes bactériens et perturbent la synthèse des protéines (**Eric, 2008**) Le processus d'entrée des aminosides dans les bactéries se divise en trois étapes :

- La première étape est un canal passif, permettant à la porine de traverser la membrane externe (pour Gram -), puis à travers le peptidoglycane (Gram + et -) (**Chanisseur et al., 2009**).
- La deuxième étape nécessite le transfert d'énergie métabolique à travers le gradient entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (**Bryskier, 1999**).
- La troisième et dernière étape est rapide. L'aminoglycoside se lie au ribosome, provoquant la liaison de ARNt à l'ARNm, détruisant ainsi la reconnaissance codon-anticodon et induisant la synthèse de la mauvaise protéine(**Marty, 2000**).

## 6. Les quinolones

### 6.1. Définition

Les quinolones sont des antibiotiques extraits de l'acide nalidixique par synthèse chimique (**Page et al., 1999**). Toutes les quinolones actuelles ont une structure bicyclique, avec l'azote en position 1, le groupe carboxyle en position 3 et le groupe carbonyle en position 4 (**Faure, 2008**).



**Figure 5** : Structure de base des quinolones (**Faure, 2008**).

### 6.2. Classification des quinolones

- Quinolones de première génération : (a nalidixique).
- Quinolones de deuxième génération : (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine).

- Quinolones de troisième génération : (trovafloxacin, gémifloxacin, moxifloxacin).
- Quinolones de quatrième génération : des fluoroquinolones (garénoxacin) (**Lafaurie, 2008**).

### 6.3. Mécanisme d'action des quinolones

Le mécanisme d'action de cette catégorie pharmacologique comprend l'inhibition de l'ADN gyrase, de la topoisomérase II bactérienne et de la topoisomérase IV constituée de deux sous-unités A et de deux sous-unités B. Ces enzymes sont essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN bactérien ; l'effet inhibiteur de la quinolone sur le complexe ADN-enzyme bactérien peut empêcher le « superenroulement », le relâchement de l'ADN « enroulé » et la séparation des brins en double hélice d'ADN (**Larouche, 2001**).

## 7. $\beta$ -lactamases

La  $\beta$ -lactamase reste le principal mécanisme de développement de la résistance naturelle et acquise aux  $\beta$ -lactames, en particulier chez les bactéries Gram-négatives (**Philippon et al., 2006**) pour hydrolyser le pont amide du cycle  $\beta$ -lactame pour produire l'acylase et puis dégradé en un acide inerte (**Barrial et al., 2006**).

### 7.1. Classification des $\beta$ -lactamases

Actuellement deux classifications s'imposent :

#### a) Classification structurale d'Ambler

La première classification dite structurale proposée en 1980 était basée sur la structure primaire de l'enzyme, en particulier le site actif. Il distingue quatre classes moléculaires A, C et D (appelées sérinase) et B (l'enzyme possède deux atomes de zinc dans son site actif).

- La classe A correspond à la pénicillinase et à la  $\beta$ -lactamase chromosomique ou plasmidique sensible à l'acide clavulanique.
- La catégorie B comprend les métalloenzymes inhibées par l'EDTA.
- La catégorie C comprend la céphalosporinase résistante à l'acide clavulanique, généralement chromosomique.
- La catégorie D comprend les enzymes oxacillinases (**Jacob, 2003**).

#### b) Classification fonctionnelle de Bosh-Jacoby-Medeiros

La classification fonctionnelle réactualisée en 1995 et proposée par Bosh et al, est basée sur le spectre préférentiel des enzymes et sur leur comportement aux inhibiteurs (**Jacob, 2003**).

# *Chapitre 3*

**Résistance aux antibiotiques chez**

*Acinetobacter Baumannii*

## **1. Définition**

La résistance aux agents antimicrobiens est un terme très relatif. En effet, l'expression « résistance bactérienne aux antibiotiques » a de nombreuses définitions, qui reposent sur des critères différents (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques) et ne se chevauchent pas nécessairement (**Muylaert et Mainil, 2013**). Un comité d'experts réuni par l'OMS a donné deux définitions de la résistance bactérienne (**Guillot, 1989**):

-Lorsque la concentration d'antibiotiques que la bactérie peut tolérer est significativement supérieure à la concentration qu'elle peut atteindre dans l'organisme, la bactérie est dite résistante.

-Lorsque des souches microbiennes ou des bactéries tolèrent les antibiotiques à une concentration significativement plus élevée qu'elles n'inhibent le développement de la plupart des autres souches de la même espèce ou des mêmes individus dans la même culture, elles sont également dites résistantes.

## **2. Types de résistance**

### **2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque**

La résistance naturelle existe chez tous les membres de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle est liée à son patrimoine génétique (**Charles et Jean, 2005**).

Ce type de résistance a été détecté dans les premières études d'antibiotiques pour déterminer leur activité et aider à déterminer leur spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de cet antibiotique ou à son affinité pour les bactéries. Par exemple, les Enterobacteriaceae et les Pseudomonas sont résistants aux macrolides (**Hygis, 1998**).

Ce type de résistance bactérienne naturelle est permanent, dérivé des chromosomes, il est stable et sera transmis à la progéniture lors de la division cellulaire (transmission verticale), mais ne peut généralement pas être transféré d'un type de bactérie à un autre (horizontal) Livraison (**Lozniewski et al., 2010**).

### **2.2. Résistance acquise**

Cette résistance apparaît chez des bactéries qui étaient auparavant sensibles aux antibiotiques et n'affectaient que quelques souches d'une même espèce. Elle est souvent instable. Mais elle a la capacité de se propager rapidement. Elle se fait par mutation (due au hasard) ou par obtention de gènes (plasmides ou transposons) à partir d'autres bactéries. Elle peut se faire par transduction, conjugaison ou transformation (**Lozniewski et al., 2010**). Il existe deux types de résistance acquise :

### **2.2.1. Résistance chromosomique acquise**

La résistance chromosomique acquise est causée par des mutations dans les « chromosomes » des bactéries. Ces mutations sont des phénomènes génétiques spontanés, rares, stables et héréditaires, qui se propagent par accident. La scission se fait verticalement, indiquant qu'elle est spécifique aux antibiotiques ou à la famille (**Pebret, 2003**).

### **2.2.2. La résistance acquise extrachromosomique**

Induite par les plasmides se distingue de la résistance induite par des mutations par deux caractéristiques principales :

La capacité du plasmide à conférer une résistance à de multiples antibiotiques ; c'est la capacité de multirésistance ou la capacité des bactéries à résister simultanément à l'action de plusieurs antibiotiques de la même famille d'antibiotiques ou de familles différentes ; la capacité du plasmide à se transférer de bactéries sensibles par des phénomènes de liaison (**Kezzalk, 1993**).

Ce phénomène est plus fréquent (80%~90%) ; les éléments génétiques sont mobiles, portés par des plasmides, des intégrons ou des transposons, et peuvent se propager à d'autres bactéries par simple contact ou niveau phagique, ce qui montre qu'il peut affecter plusieurs familles de antibiotiques et provoquent une multirésistance (**Bousseboua, 2005**).

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

La résistance intrinsèque (ou naturelle) existe chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre. Elle définit le champ d'action des antibiotiques. Par exemple, la présence de la membrane externe des bacilles à Gram négatif entraîne une résistance à la perméabilité de diverses molécules (glycopeptides, macrolides, lincosamide, streptomycine, etc....

En revanche, la résistance acquise n'existe que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre, et dans certains cas, elle affecte la grande majorité de ces souches. D'un point de vue biochimique, les bactéries ont développé quatre mécanismes principaux d'acquisition de résistance (**Courvalin, 2008**).

## Mécanismes de résistance à l'antibiotique

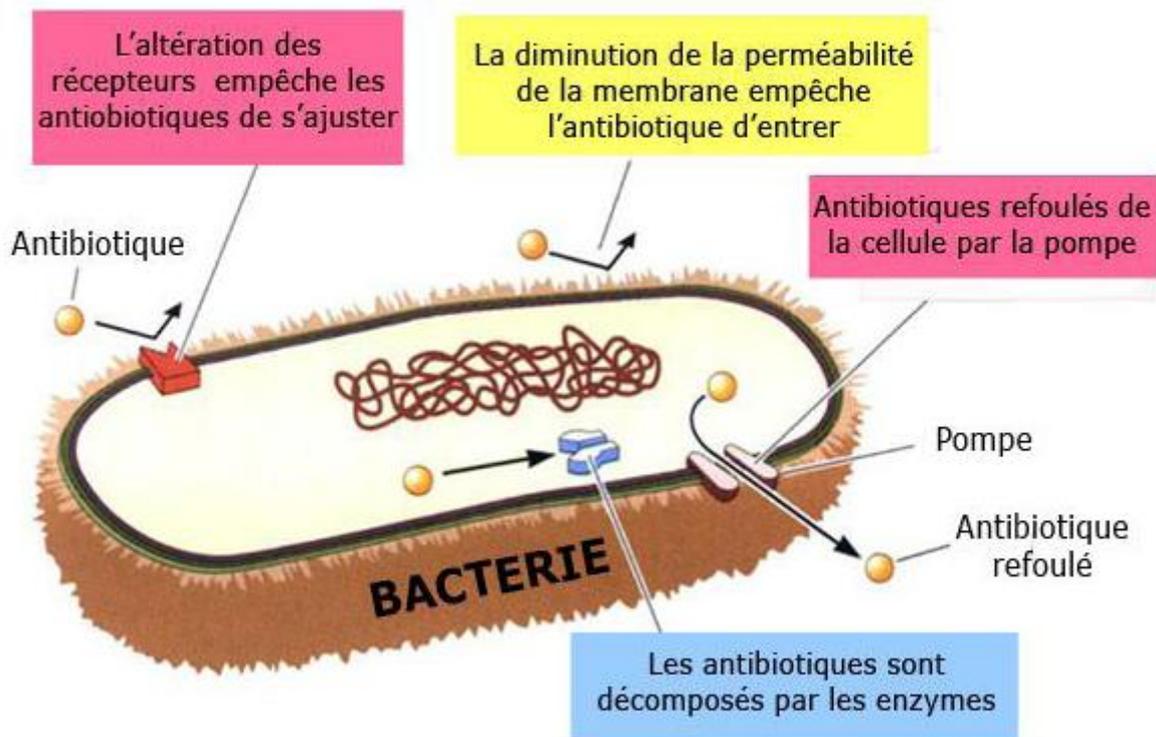


Figure 6: mécanisme de résistance aux antibiotiques

### 4. Résistance aux beta lactamines

#### 4.1. Résistance non enzymatique aux beta lactamines

- **La modification de la cible de l'antibiotique** : La bactérie parvient à modifier la partie d'elle-même où intervient l'antibiotique de telle sorte qu'elle continue à fonctionner, à vivre mais qu'elle n'est plus reconnue par l'antibiotique.
- **L'imperméabilité protéique** : Pour pénétrer dans la bactérie, l'antibiotique « triche » et utilise les canaux empruntés par d'autres molécules. La bactérie modifie alors sa perméabilité de telle sorte que l'antibiotique 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. Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome (chromosome bactérien), on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère(plasmide), en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal (Vallet, 2008).

#### 4.2. Résistance enzymatique 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 14alanine précurseur du peptidoglycane, donc ils se fixent de manière covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP) (Nauciel et Vildé, 2005).

La résistance d'*A.Baumannii* aux bêtalactamines peut être due à la production de Pénicillinases (TEM1, TEM2, CARB5) et /ou de Céphalosporinases (El ouennass et al., 2001), A ce propos, il a été défini quatre types de résistance aux bêtalactamines.

- **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 (El ouennass et al., 2001 ; Le Hello et al., 2006).

- **Phénotype II** : souche sensible aux céphalosporines de 3ème génération, résistante à la Ticarcilline par production de pénicillinase plasmidique (El ouennass et al., 2001 ; Le Hello et al., 2006).

- **Phénotype III** : souche sensible ou intermédiaire à la Ticarcilline, sensible à l'imipénème et l'association pipéracilline + tazobactam, résistante aux céphalosporines de 3ème génération par hyperproduction de la céphalosporinase plasmidique (El ouennass et al., 2001 ; Le Hello et al., 2006).

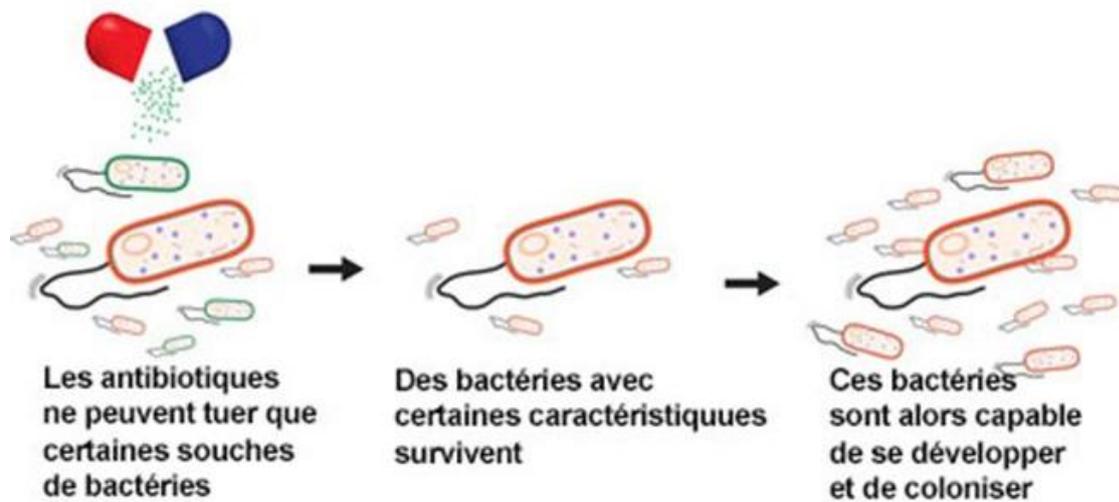
- **Phénotype IV** : souche résistante à toutes les bêtalactamines, excepté à l'imipénème, par production d'une pénicillinase et l'hyperproduction de la céphalosporinase (El ouennass et al., 2001 ; Le Hello et al., 2006).

- **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 carbapénèmase (Le Hello et al., 2006).



**-Imperméabilité** : du fait de la modulation qualitative et/ou quantitative de la porine de la membrane externe des bactéries gram-négatives, elle participe à l'entrée des médicaments fluoroquinolones hydrophiles (comme la norfloxacine, la ciprofloxacine).

**-Efflux actif** : Parce que le système de pompe à efflux est surexprimé en ajustant le niveau de mutations, il confère généralement un phénotype de résistance croisée à plusieurs familles d'antibiotiques de structures différentes (**Cattoir, 2012**).



**Figure 8:** résistance aux antibiotiques.

# *Partie II*

## **Traitement des articles**

# *Chapitre 4*

## **Matériel et Méthodes**

### 1. Isolement d'*Acinetobacter Baumannii*

Un total de 96 souches d'*Acinetobacter Baumannii* ont été collectées à partir de 476 échantillons cliniques, y compris des brûlures et des plaies de patients à l'hôpital de Bagdad en Irak entre février et juillet 2015. L'isolement et l'identification des bactéries sont effectués à l'aide de méthodes de laboratoire standard. Les isolats ne sont pas répétitifs, ce qui signifie que chaque isolat provient d'un patient spécifique et que chaque patient n'est échantillonné qu'une seule fois. Tous les échantillons ont été ensemencés sur CHROMagar Acinetobacter (CHROMagar, France), MacConkey et gélose au sang. L'identification présomptive basée sur les caractéristiques de la culture, la coloration de Gram et les tests biochimiques de routine (**Extrait d'article : Isolation, molecular identification and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter Baumannii* isolated from Baghdad hospitals**) (Kais Kassim Ghaima et al., 2016).

Un total de 195 échantillons cliniques (64 trachées, 58 urines, 37 liquides de lavage broncho-alvéolaire, 15 cathéters intraveineux, 12 ulcères et 9 échantillons de sang) ont été collectés dans différentes zones de l'hôpital Rasoul Akram à Téhéran, Iran. Pour identifier les bactéries à Gram négatif, des échantillons ont été cultivés sur gélose au sang, Mac Conkey et milieu nutritif (Merck, Allemagne). Des tests biochimiques standard tels que l'oxydase, le citrate, l'oxydation-fermentation (OF) et le test de motilité ont été effectués pour identifier le phénotype d'*Acinetobacter Baumannii* (**Extrait d'article : Molecular characterization and antibiotic resistance pattern of isolated *Acinetobacter baumannii* in Iran**) (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

Des isolats bactériens d'*Acinetobacter spp* ont été récupérés à partir de trois hôpitaux différents situés dans le nord-ouest de l'Algérie (Tlemcen, Oran et Sidi Bel Abbès). Ils étaient isolés du milieu hospitalier et des patients admis à l'unité de soins intensifs (USI) et les services d'hématologie, de chirurgie et de neurochirurgie, (**extrait d'article : Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo-b-lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria**) (Mesli et al., 2013).

### 2. Identification d'*Acinetobacter baumannii*

Selon les instructions du fabricant, les galeries API 20E (BioMérieux, France) et le système Vitek 2 (BioMérieux, France) ont été utilisés pour l'identification standard. Les échantillons confirmés comme étant *Acinetobacter Baumannii* ont été conservés dans un bouillon tryptique de soja (Merck, Allemagne) contenant 20 % de glycérol à -20°C et soumis à une analyse d'identification moléculaire supplémentaire. La PCR du gène blaOXA-51 a été utilisée comme une confirmation claire de l'existence de l'espèce *Acinetobacter Baumannii* (Kais Kassim Ghaima et al., 2016). Les isolats de bactéries *Acinetobacter* ont

été identifiés à l'aide de MALDI-TOF MS, qui a été réalisée à l'aide de Bruker Daltonics Microflex (Mesli et al., 2013).

- **Identification bactérienne par PCR**

La présence d'*A. Baumannii* a été confirmée en réalisant, en utilisant une amplification du gène *bla*<sub>OXA-51</sub>. Les conditions d'amplification sont les suivantes : dénaturation initiale à 94°C pendant 5 minutes, 30 cycles, y compris dénaturation à 94°C pendant 45 secondes et une étape d'élongation à 72°C pendant 60 secondes. L'étape de terminaison est de 5 minutes à 72°C. Les produits PCR sont visualisés sur un gel d'agarose 2% (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

### 3. Antibiogramme

L'antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion en milieu solide, sur gélose Mueller-Hinton (MH) pour les bactéries non exigeantes, et sur MH additionnée de 5% de sang de mouton (MH-S) et MH additionnée de 5% de sang de cheval et 20 mg/l de  $\beta$ -NAD (MH-F) pour les bactéries exigeantes. Les résultats ont été interprétés selon les recommandations du CASFM (Kriri et al., 2019). La résistance à la colistine a été confirmée par la mesure de la CMI par microdilution sur des plaques UMIC® (Biocentric, Bandol) (Extrait d'article profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans) (Kriri et al., 2019). Les antimicrobiens appliqués étaient les suivants : Amikacine (30 $\mu$ g), Gentamicine (10 $\mu$ g), Imipénem (10 $\mu$ g), Méropénem (10 $\mu$ g), Ceftazidime (10 $\mu$ g), Céfotaxime (30 $\mu$ g), Ciprofloxacine (5  $\mu$ g), Lévofloxacine (5  $\mu$ g), Tétracycline (10  $\mu$ g), Tigécycline (30 $\mu$ g), Aztréonam (30 $\mu$ g), Ticarcilline - acide clavulanique (75/10 $\mu$ g), Oxaciilline (1 $\mu$ g) Pipéracilline (30 $\mu$ g), Triméthoprim / Sulfaméthoxazole (25 g) et colistine (10  $\mu$ g) (MAST Diagnostic Co., Royaume-Uni). Les zones d'inhibition de la croissance autour de chaque disque ont été mesurées. (Kais Kassim Ghaima, et al., 2016).

La concentration minimale inhibitrice (CMI) des carbapénèmes, y compris l'imipénème et le méropénème, pour *Acinetobacter baumannii* se fait par dilution en milieu gélosé. *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 a été utilisé comme souche de contrôle qualité. Les résultats sont expliqués conformément aux lignes directrices du CLSI (CLSI, 2014), c'est-à-dire que le CRAB est défini comme un isolat d'*Acinetobacter Baumannii* résistant à la fois à l'imipénem et au méropénème (signifie que CMI  $\geq 8$  g/ml est résistant), et *Acinetobacter Baumannii* (CSAB) sensible aux carbapénèmes a une CMI de carbapénème  $\leq 2$  g/ml, et *Acinetobacter Baumannii* intermédiaire (CIAB) a une CMI de 4 g/ml (Hossein Masoumi-Asl et al. 2021).

Les isolats avec CMI de l'imipénem  $>8$  mg/ml et le diamètre d'inhibition  $<17$  mm ont été étudiés dans cette étude. Le test de synergie à double disque (DDST) est utilisé pour détecter les MBL (Mesli et al.,

**2013).** Les CMI ont été évaluées également à l'aide de bandelettes E-test (**Hossein Masoumi-Asl et al., 2021**).

**4.Détection du gène de l'ARN ribosomique 16s :** Amplification du 16S l'ARN ribosomique a été réalisé dans un thermocycleur à ADN, (Applied Biosystem, Singapour) avec le programme suivant : Dénaturation initiale à 95°C pendant 3 min, et 30 cycles de dénaturation à 95°C pendant 1 min, recuit à 55°C pendant 1 min, extension à 72°C pendant 1 min et une extension finale à 72°C pendant 5 min .  
(**Kais Kassim Ghaima et al., 2016**).

**5-Détection des gènes adeA, adeB, adeC et adeM :** Après extraction de l'ADN à partir d'isolats bactériens, les gènes adeA, adeB, adeC et adeM ont été amplifiés dans les conditions suivantes : dénaturation initiale de 94 C et 35 cycles de dénaturation pendant 1 min à 95 C, une étape de liaison à l'amorce pendant 1 min à 54 C, une étape d'élongation pendant 1 min à 72 C et enfin étape supplémentaire pendant 5 min à 72 C. Les produits de PCR ont été visualisés sur gel d'agarose a 2%. Les Amorces utilisées dans cette étude sont présentés dans le **tableau 4 (Hossein Masoumi-Asl et al.,2021)**.

**Tableau 4:** Gènes cibles et amorces correspondantes utilisées dans cette étude (**Hossein Masoumi-Asl et al., 2021**).

Gene	Primer	Product size (bp)
<b>adeA</b>	5'-CTGATATTACAGGGGTGTG-3' 5'-GCTTCTCTCAATAAAGGTGAAG-3'	<b>408</b>
<b>AdeB</b>	5'-ATTTGGATTGCTGAGCATTTC-3' 5'-GTAAACCTTGCTGACGTACA-3'	<b>340</b>
<b>adeC</b>	5'-ATGCATCATCTGAACTGAAAG-3' 5'-GTGCATGTGTAGCAAGTGCA-3'	<b>222</b>
<b>adeM</b>	5'-TATTACTTACCTTGCAAGGCAC-3' 5'-GTGGTTGCAATCATGATGCCA-3'	<b>203</b>

**6-L'efflux AdeABC et résistance à l'imipénème :** L'impact des AdeABC sur la résistance à l'imipénème a été évalué en présence et en l'absence de l'inhibiteur de la pompe à efflux, le carbonyle cy-anide chlorophénylhydrazine (CCCP), à 25 µg/ml dans les isolats résistants à l'imipénem (**Hossein Masoumi-Asl et al. 2021**).

Des souches non sensibles aux carbapénèmes ont été criblées pour la production de carbapénème de type b-lactamase de classe D : *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, et la MBL *bla*<sub>NDM-1</sub>. Une PCR quantitative en temps réel (CFX96, C1000 Thermal Cycler, Bio-Rad) et une PCR standard ont été utilisées pour détecter les gènes codants. La PCR standard a été effectuée pour *bla*<sub>VIMlike</sub>, *bla*<sub>GIMlike</sub>, *bla*<sub>IMPlike</sub>, *bla*<sub>KPClike</sub>, *bla*<sub>NDM-like</sub>, *bla*<sub>CTX-Mlike</sub>, *bla*<sub>SHVlike</sub>, *bla*<sub>TEMlike</sub>, *bla*<sub>PERlike</sub> et *bla*<sub>GESlike</sub>. Un dépistage par PCR a également été effectué pour enzyme modifiant les aminosides et gènes de résistance aux fluoroquinolones (*aac*(3)-Ia, *aac*(60)-Ib, *aadA*, *ant*(200)-I, *aph*(30)-VI, *rmtA*, *rmtF*, *arr-2*, *qnrA* et *qnrB*). Tous les produits de PCR purifiés ont été séquencés à l'aide du terminateur BigDye sur un séquenceur automatisé ABI 3730 (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) basé sur le séquençage de la technique de Sanger. La collecte et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide de Logiciel d'analyse de séquençage CodonCode Aligner 3.7.1.1. (Mesli et al., 2013).

**7. Etude de la clonalité des souches par rep-PCR** Afin d'identifier la clonalité des isolats, rep-PCR a été réalisée dans les conditions suivantes en utilisant les amorces REP1 (5'-IIIGCGCCGICATCAGGC-3') et REP2 (5'-ACGTCTTATCAGGCCTAC-3'): dénaturation initiale à 94° C 10 minutes, puis 30 cycles de 1 minute à 94°C, une étape de fixation d'amorce de 1 minute à 45°C, une élongation de 2 minutes à 72°C, et une étape supplémentaire de 5 minutes à 72°C. Les produits de PCR ont été visualisés sur un gel d'agarose à 1,2 % (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021)

# *Chapitre 5*

## **Résultat et discussion**

## 1. Résultats

### 1.1. Isolement d'*Acinetobacter baumannii*

Parmi les 476 échantillons inclus dans les infections de brûlures et de plaies, 96 isolats (20,2 %) ont été identifiés comme *A. Baumannii*. 315 échantillons provenaient de brûlures et 161 échantillons de plaies. Les résultats de la distribution des isolats de *A. Baumannii* dans les échantillons cliniques en fonction du type d'échantillon sont présentés dans le **tableau 5 (Kais Kassim Ghaima et al., 2016)**.

**Tableau 5:** Distribution des isolats d'*A. Baumannii* et MDR *A. Baumannii* dans les échantillons cliniques (brûlures et plaies) (Kais Kassim Ghaima et al., 2016).

Sample type	No. of (%) Sample	No. of <i>A. baumannii</i> (%)	No. of MDR <i>A. baumannii</i> (%)
Burns	315 (66.2 %)	65 (20.6%)	57 (18.1%)
Wounds	161 (33.8 %)	31 (19.3%)	27 (16.8 %)
Total	476	96 (20.2 %)	84 (17.6%)

Sur les 96 isolats d'*A. Baumannii* provenant des échantillons cliniques, 65 appartenait à des brûlures (20,6 %). Les plaies présentaient également une proportion relative élevée d'isolats d'*A. Baumannii* (19,3 %). CHROMagar *Acinetobacter* a été utilisé pour l'isolement spécifique d'*A. Baumannii*. Sur CHROMagar, les isolats d'*A. Baumannii* sont apparus sous forme de colonies rouge vif à 24 heures. ( figure 09 ) Ce milieu est également sélectif pour les *A. Baumannii* MDR en ajoutant un supplément de dépistage MDR *Acinetobacter*. Les résultats des tests biochimiques conventionnels et de la gélose MacConkey ont été comparés à ceux de CHROMagar *Acinetobacter*. CHROMagar *Acinetobacter* a permis de récupérer les 96 isolats (100 %). Il présentait une sensibilité et une spécificité de 100 % pour l'isolement de *A. Baumannii*. (Kais Kassim Ghaima et al., 2016).



**Figure 9** : Colonies d'*Acinetobacter baumannii* sur CHRO Magar *Acinetobacter*(**Kais Kassim Ghaima, et al., 2016**).

Dans l'article qui s'intitule (Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo-b-lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria) 113 souches ont été isolées à partir de 100 isolats humains et 13 isolats de l'environnement hospitalier, recueillis à l'hôpital de Tlemcen, à l'hôpital d'Oran et à l'hôpital de Sidi Bel Abbes pendant la période d'octobre 2008 à avril 2012 (**Mesli et al., 2013**).

### **1.2. Identification d'*Acinetobacter Baumannii***

Durant la période d'étude, 6827 souches bactériennes non répétitives ont été isolées. Les souches provenaient essentiellement d'hémocultures (37%) suivies de prélèvements cutanés (26,5%) (**Tableau 6**) (**Krir et al., 2019**).

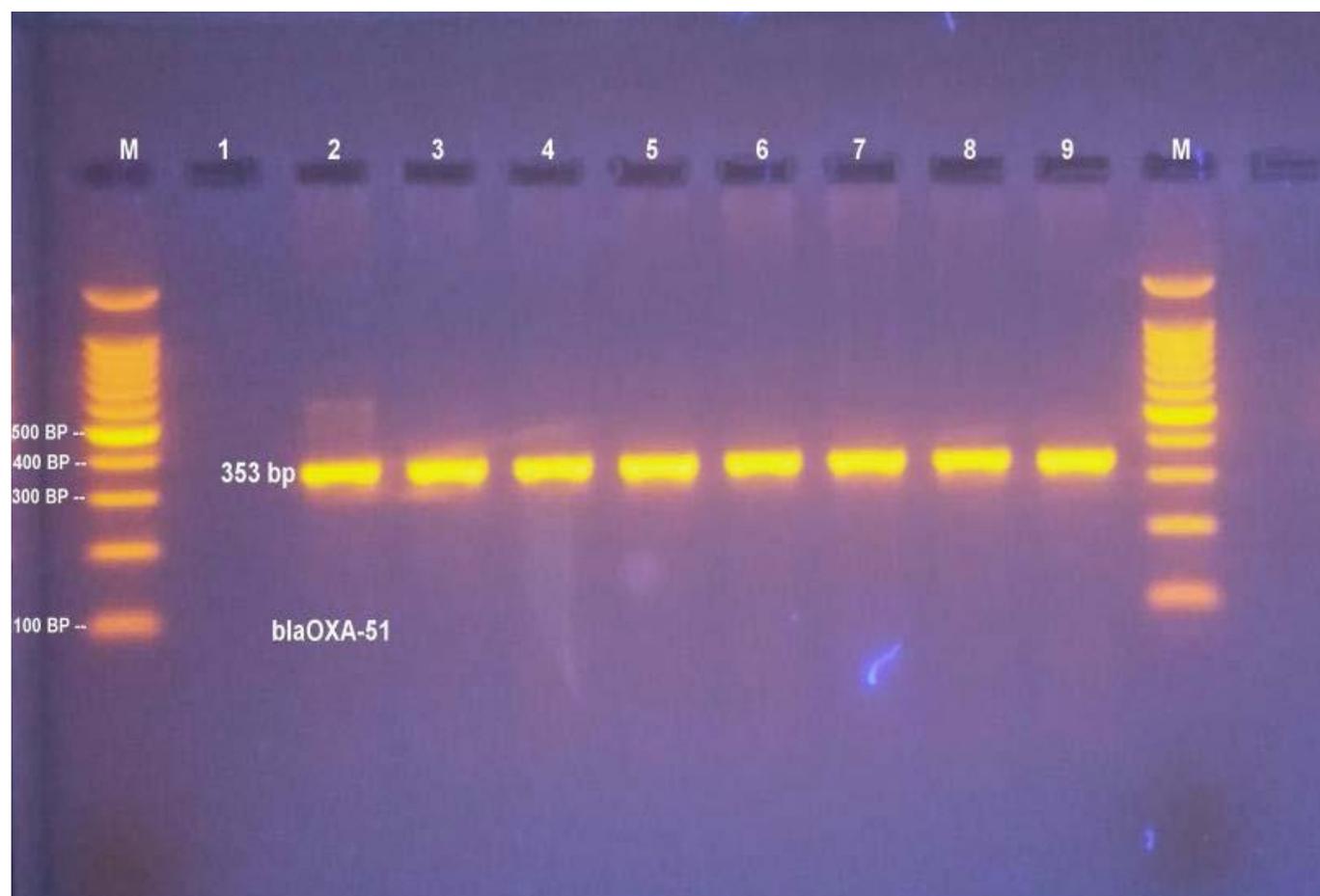
**Tableau 6:** Principaux sites de prélèvements bactériologiques chez les brûlés durant la période d'étude. (Krir et al., 2019).

	Nombre de souches	Pourcentage
<b>Hémoculture</b>	2935	37%
<b>Prélèvement cutané</b>	2106	26,6%
<b>Culture de cathéter</b>	1482	18,7%
<b>Prélèvement urinaire</b>	554	7%
<b>Prélèvement respiratoire</b>	497	6,3%
<b>Total</b>	7574	100%

Les résultats de la PCR ont montré que la séquence d'ARNr 16S existe dans tous les 103 échantillons positifs d'*Acinetobacter sp.* collectés, ce qui a confirmé l'exactitude des tests biochimiques (figure 10). Les résultats de PCR du gène *bla<sub>OXA-51</sub>* ont montré que le gène était présent dans 96 isolats qui avaient été diagnostiqués comme *Acinetobacter Baumannii*. Par rapport à CHROMagar *Acinetobacter* et aux tests biochimiques, ces résultats peuvent refléter le fait que les tests moléculaires de diagnostic sont plus précis et plus sensibles



**Figure 10:** Gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium (2 %) de Produits amplifiés par PCR à partir d'ADN extrait d'*A. Baumannii* isolats et amplifiés avec des amorces du gène de l'ARNr 16S (**Kais Kassim Ghaima et al., 2016**).



**Figure 11:** Gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium (2 %) de Produits amplifiés par PCR à partir d'ADN extrait d'*A. Baumannii* isolats et amplifiés avec des amorces du gène blaOXA-51 (**Kais Kassim Ghaima et al., 2016**).

### 1.3. Antibiogramme

Dans l'étude irakienne, 87,5% des isolats présentaient une résistance à plusieurs antibiotiques. Il a été constaté que les souches d'*A. baumannii* étaient résistants au céfotaxime (87,5 %), à l'imipénème (81,3 %), à la piperacilline (81,3%), à la ciprofloxacine (80,2%), à l'amikacine (79,2%) et au Méropénème (75 %), mais une faible résistance à la tigécycline (11,5 %) et à la colistine (7,3 %) a été observée (Figure 12) (**Kais Kassim Ghaima et al., 2016**).

Dans l'étude tunisienne, plus de 80 % des isolats d'*A. baumannii* étaient résistants à la céphalexine, à la tétracycline et au céfixime, tandis que l'imipénème présentait un taux de 50 % de rsistance. 81,8% des

souches étaient résistantes à la ceftazidime. La résistance à l'amikacine et ciprofloxacine est restée stable mais élevée durant la période d'étude, avec des taux moyens respectifs de 88,9% ; 90,5 % (Tableau 7). Seize souches étaient résistantes à la CST, qui était la molécule la plus active suivie de la tigécycline. (Krir et al., 2019).

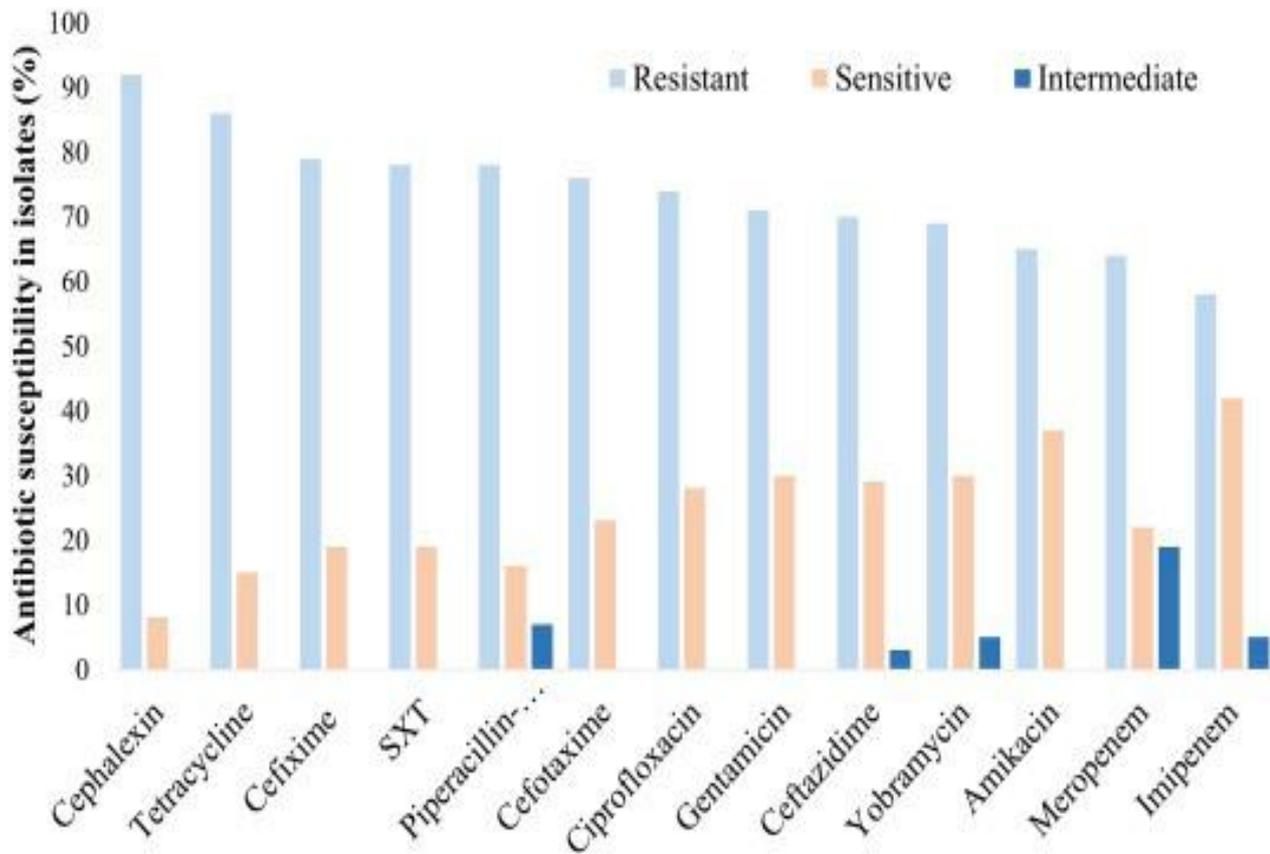


Figure 12: Résistance aux antibiotiques parmi les isolats d'A. baumannii (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

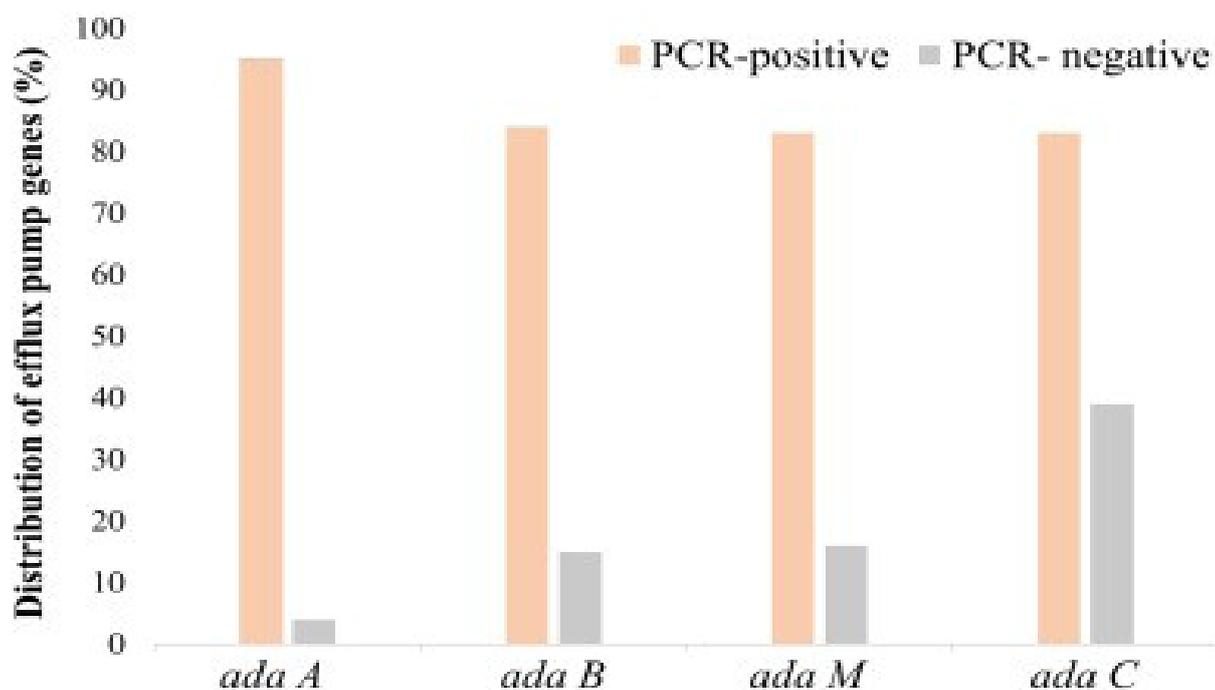
**Tableau 7:** Évolution de la résistance aux antibiotiques *d'A. Baumannii* durant la période d'étude (Hossein Masoumi-Asl, et al., 2021).

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
<b>PIP</b>	92,3%	96,5%	97,1%	99,4%	100%	98,4%	97,5%	<b>97,3%</b>
<b>TZP</b>	93,6%	94,8%	89,5%	98,2%	97,1%	95,1%	92,6%	<b>94,4%</b>
<b>CAZ</b>	86,4%	88,6%	69,3%	89,1%	84%	85%	77%	<b>81,8%</b>
<b>IPM</b>	92%	92,7%	98,4%	94,6%	98,9%	94,6%	90%	<b>94,5%</b>
<b>CIP</b>	81,9%	90,9%	83,2%	93,5%	96,8%	94,9%	92,3%	<b>90,5%</b>
<b>AMK</b>	84,8%	87,6%	93,4%	88,2%	91,6%	90,2%	86,5%	<b>88,9%</b>
<b>GEN</b>	82,7%	91,7%	70,9%	88%	87,2%	92%	89,3%	<b>85,9%</b>
<b>TOB</b>	76,7%	82,8%	83%	85,5%	76,8%	90%	81,9%	<b>82,4%</b>
<b>TGC</b>	0%	0%	4%	0%	8,42%	58,2%	21,4%	<b>13,1%</b>
<b>CST</b>	0%	1,7%	6,4%	2,1%	2,1%	3,3%	0%	<b>2,6%</b>
<b>RIF</b>	10,1%	12,4%	11,7%	32,6%	68,1%	69,1%	43,3%	<b>35,4%</b>

**TOB** : tobramycine ; **RIF** : rifampicine ; **AMK** : amikcain ; **CIP**: ciprofloxacine ; **CST** :coefficient de saturation de la transferrine ; **PIP** : piperacillin ;**TZP** : tazobactam ; **CAZ** : Ceftazidime ; **IPM** : imipenem ; **TGC** : tigécycline.

#### 1.4.Détection des gènes *adeA*, *adeB*, *adeC* et *adeM*

La prévalence des gènes de pompe d'efflux dans les isolats *d'A. baumannii* était la suivante : *adeA* dans 186 isolats (96,9%), *adeB* dans 165 isolats (85,9%), *adeM* dans 162 isolats (84,8%) et *adeC* dans 117 isolats (60,9%) (**Figure 9**) (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).



**Figure 13:** Distribution des gènes de la pompe à efflux parmi les isolats *d'A. Baumannii*. (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

**1.5.L'impact des gènes de la pompe à efflux sur la CMI de l'imipénem :** Pour évaluer l'impact des pompes d'efflux sur la CMI de l'imipénem, la CMI de l'imipénem a été déterminée en présence et en absence de CCCP chez des isolats qui étaient tous résistants à l'imipénem (Tableau 2). Les isolats avec CCCP avaient une valeur de CMI à 32 µg/ml, tandis que la majorité des isolats sans CCCP avaient une valeur de CMI >128. Comme on s'y attendait, la majorité des isolats sans CCCP avaient une valeur de CMI plus élevée par rapport aux isolats avec CCCP, ce qui peut montrer l'importance des pompes d'efflux sur la CMI de l'imipénem. La comparaison des autres isolats avec et sans pompe à efflux active est présentée dans le tableau 8 (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

**Tableau 8:** L'impact des pompes à efflux sur la CMI de l'imipénem (Hossein Masoumi-Asl et al., 2021).

MIC (µg/ ml)	With CCCP (number of isolates (%))	Without CCCP (number of isolates (%))
<b>16</b>	3 (2.8%)	0
<b>32</b>	91 (83.4%)	14 (12.8%)
<b>64</b>	6 (5.6%)	6 (5.5%)
<b>128</b>	4 (2.8%)	18 (16.8%)
<b>&gt;128</b>	5 (5.3%)	71 (65.1%)

La sensibilité globale de toutes les souches selon les recommandations du CA-SFM a montré que la plupart des souches étaient caractérisées par une résistance aux b-lactamines (piperacilline 92,2%, piperacilline-tazobactam 88%, ticarcilline 95,9%, ticarcilline-acide clavula-nic 96,2%, ceftazidime 98.6%), aux fluoroquinolones (ciproflox-acine 85%, avec des CMI allant de 0,125 à 0,25 mg/ml), et aux aminoglycosides (amikacine 79,1%, gentamicine 56,1%, et tobra-mycine 38,9%, avec des CMI allant de 1 à 512 mg/ml), tandis qu'ils différaient dans leur sensibilité à l'imipénème (70,8%) et présentaient différents niveaux de résistance avec des CMI allant de 0,5 à 512 mg/ml. Cependant, toutes les souches étaient sensibles à la colistine (CMI 0,125- 0,25 mg/ml) (Tableau 9) (Mesli et al., 2013).

**Tableau 9:** Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter* spp dans cette étude (Mesli et al., 2013).

Antimicrobial agent	Resistance rate (%)			
	Tlemcen (n = 51)	Oran (n = 45)	Sidi Bel Abbes (n = 17)	Total (n = 113)
Piperacillin	94.1	95.5	87.0	92.2
Piperacillin–tazobactam	84.3	91.0	88.8	88.0
Ticarcillin	98.0	97.7	92.0	95.9
Ticarcillin–clavulanic acid	100.0	97.7	91.0	96.2
Ceftazidime	98.0	100.0	98.0	98.6
Imipenem	78.0	71.0	35.0	61.3
Meropenem	84.0	77.7	38.0	66.5
Gentamicin	50.9	26.6	91.0	56.1
Tobramycin	23.0	57.7	36.0	38.9
Amikacin	82.3	71.0	84.0	79.1
Ciprofloxacin	88.2	91.0	76.0	85.0
Colistin	0.0	0.0	0.0	0.0

Quatre-vingts souches résistantes à l'imipénem (avec des CMI allant de 64 à 512 mg/ml), dont 42 (82%) *A. baumannii* résistants à l'imipénem de l'hôpital de Tlemcen, 31 (69%) *Acinetobacter* spp résistants à l'imipénem de l'hôpital d'Oran (30 *A. baumannii* et un *A. nosocomialis*), et sept (41%) *Acinetobacter* spp résistants à l'imipénème de l'hôpital de Sidi Bel Abbes (six *A. baumannii* et un *A. radioresistens*) ont été examinés pour la présence de gènes codant pour la carbapénémase (Tableau 10). Les résultats de la PCR en temps réel ont montré que 40 des 80 isolats résistants à l'imipénème étaient positifs pour le gène *bla<sub>OXA-23</sub>* (31 *A. baumannii* de l'hôpital de Tlemcen, sept *A. baumannii* et un *A. nosocomialis* de l'hôpital d'Oran, et un *A. baumannii* de l'hôpital de Sidi Bel Abbes) et 17 isolats étaient porteurs du gène *bla<sub>OXA-24</sub>* (quatre *A. baumannii* de l'hôpital de Tlemcen, 11 *A. baumannii* de l'hôpital d'Oran, et un *A. baumannii* et un *A. radioresistens* de l'hôpital de Sidi Bel Abbes), dont cinq coexistaient avec le gène OXA-23 (Tableau 10) (Mesli et al., 2013).

**Tableau 10:** Isolats d'*Acinetobacter* spp en relation avec la présence d'enzymes carbapénémases (Mesli et al., 2013).

Carbapenemases					Hospital location	Species	No. of isolates	Samples
OXA–51	OXA–23	OXA–24	OXA–58	NDM				
+	+	+	–	–	Tlemcen	<i>A. baumannii</i>	4	Tracheal aspirate, rectal swab, urine, environment

## Chapitre 5 : Résultat et Discussion

					Oran	A. baumannii	1	Tracheal aspirate
					Sidi Bel Abbès	-	0	-
+	+	-	-	-	Tlemcen	A. baumannii	27	Tracheal aspirate, rectal swab, urine, wound environment
					Oran	A. baumannii (n = 6) A. nosocomialis (n = 1)	7	Wound, tracheal aspirate
					Sidi Bel Abbès	A. baumannii	1	Wound, environment
+	-	+	-	-	Tlemcen	-	0	-
					Oran	A. baumannii	10	Urine, tracheal aspirate
					Sidi Bel Abbès	A. baumannii (n = 1) A. radioresistens (n = 1)	2	Tracheal aspirate
+	-	-	-	-	Tlemcen	A. baumannii (n = 13) A. pittii (n = 1)	14	Tracheal aspirate, environment, urine
					Oran	A. baumannii (n = 8) A. pittii (n = 1)	9	Tracheal aspirate, urine
					Sidi Bel Abbès	A. baumannii (n = 5) A. pittii (n = 1)	6	Tracheal aspirate
+	-	-	-	+	Tlemcen	-	0	-
					Oran	A. baumannii	5	Urine
					Sidi Bel Abbès	-	0	-
-	-	-	-	-	Tlemcen	-	0	-
					Oran	A. nosocomialis	1	Urine
					Sidi Bel Abbès	A. pittii	1	Wound

**Tableau 11:** Répartition des gènes codant pour les carbapénèmes dans les trois hôpitaux (Mesli et al., 2013).

No. of imipenem resistant	OXA-23(%)	OXA-24 (%)	OXA-58 (%)	NDM (%)
<b>Tlemcen (n = 42)</b>	31 (74.0%)	4 (9.5%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Oran (n = 31)</b>	8 (25.8%)	11 (35.4%)	0 (0%)	5 (16.0%)
<b>Sidi Bel Abbes (n = 7)</b>	1 (14.0%)	2 (28.0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total (n = 80)</b>	40	17	0	5

### 1.6. Les résultats de rep-PCR

Dans cette étude, la rep-PCR a révélé une grande hétérogénéité entre les isolats. A l'exception de cinq clusters principaux contenant au moins deux isolats (clusters A:147, 362, et 145, cluster B:155 et 167, cluster C : 208 w1, 208 w2, et 422, cluster D : 142, 159 w1, et 159 w2, et cluster E : 152 w2 et 152), les autres clusters étaient single (50). ce qui peut suggérer une remarquable diversité interspécifique entre les isolats.

### 2. Discussion

La bactérie *A. baumannii* est un micro-organisme pathogène majeur acquis à l'hôpital et affectant généralement les patients immunodéprimés et les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs et de brûlés. La fréquence d'*A. baumannii* dans les brûlures a été déterminée par 20,6 %. **Hussein et al.**, ont déterminé la fréquence d'*A. baumannii* de 5,22 % dans les spécimens de brûlures dans les unités de soins intensifs des hôpitaux de Bagdad. Dans une étude menée par **Mamani et al.** à Hamedan, la fréquence des *Acinetobacter* dans les plaies de brûlures était d'environ 16,6%. Une étude précédente menée dans les hôpitaux de Hilla a montré que la fréquence d'*A.baumannii* dans les plaies (3,12%) était inférieure à nos résultats.

La gélose CHROMagar *Acinetobacter* est une gélose sélective récemment développée pour l'identification rapide des MDRAB. Elle contient des agents qui inhibent la croissance de la plupart des organismes gram-positifs ainsi que des bacilles gram-négatifs sensibles aux carbapénèmes. **Gordon et al.** ont comparé les résultats de CHROMagar *Acinetobacter* avec un test moléculaire, ce qui a permis d'obtenir une sensibilité et une spécificité de la culture inférieure par rapport à la PCR. Le gène de l'ARNr 16S utilisé pour l'identification bactérienne est plus robuste, reproductible et précis que celui obtenu par les tests phénotypiques, c'est pourquoi les isolats cliniques d'*Acinetobacter* ont été identifiés par la détection des gènes de l'ARNr 16S des bactéries. Les gènes blaOXA-51 existent de manière inhérente dans toutes les souches de *A. baumannii* et qui est chromosomique. L'existence du gène bla OXA-51 a été étudiée pour prouver la présence de souches d'*A. Baumannii*. Les résultats ont indiqué la présence de ce gène dans toutes les souches d'*A. baumannii* et sont cohérents avec les recherches précédentes..

Le pourcentage d'isolats multirésistants était en accord avec les résultats obtenus par **Ronat et al.** qui ont trouvé que les organismes multirésistants étaient des pathogènes invasifs communs chez les patients brûlés dans le nord de l'Irak. De multiples facteurs ont contribué à la résistance aux antimicrobiens des isolats cliniques de *A. baumannii*, puisque les souches *A. baumannii* possèdent une multitude de gènes de résistance ainsi que le transfert horizontal potentiel de gènes entre les souches d'*A. Baumannii*. La présence d'intégrons de classe 1 et d'éléments ISAbal est toujours liée au potentiel épidémique de *A. baumannii*.

La résistance aux antibiotiques chez *A. Baumannii* augmente à un rythme alarmant, entraînant une hausse de la morbidité, de la mortalité et des coûts de traitement dans les unités de soins intensifs, comme le révèlent les études de surveillance menées ces dernières années (**Kais Kassim Ghaima et al., 2016**).

*Acinetobacter spp* est récemment apparu comme l'un des plus importants agents pathogènes opportunistes nosocomiaux. Bien que *A. Baumannii* soit l'espèce la plus importante en milieu clinique, est également fréquemment isolée dans les hôpitaux et a été impliquée dans un certain nombre d'épidémies dans les unités de soins intensifs.

Le rôle important des pompes d'efflux dans la résistance aux antibiotiques *d'A. baumannii* est bien étudié dans des études précédentes. La relation directe entre l'expression des gènes de la pompe à efflux AdeABC et la résistance à certains antibiotiques ont montré que la surexpression de *macB*, *adeB* et *adeJ* était responsable de la résistance à la tigécycline, et que la surexpression de l'expression de *abeS* était fortement associée à la résistance à l'amikacine.

La prévalence élevée des gènes de pompe d'efflux AdeABC dans l'unité de soins intensifs pédiatriques a également indiqué le rôle majeur des pompes d'efflux dans la multirésistance aux médicaments chez *A. Baumannii*. Selon une étude portant sur le profil de résistance aux antibiotiques *d'A. Baumannii* dans des échantillons cliniques, les isolats ont montré une résistance de 100 % à la ciprofloxacine, au céfotaxime, à la pipéracilline, au céfépime et au ceftazidime. En outre, la plupart des isolats ont montré une résistance élevée aux antibiotiques couramment prescrits tels que l'imipénème, le méropénème, la ceftriaxone, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la gentamicine, la pipéracilline-tazobactam, la tétracycline, l'amikacine. La prévalence des gènes impliqués dans le système d'efflux AdeABC dans une autre étude en Chine (*adeA* : 79,6 %, *adeB* : 77,4 %, *adeC* : 86,0 %, *adeR* : 81,7 % et *adeS* : 80,6 %) était également en accord avec nos résultats et peut suggérer une prévalence globale des gènes AdeABC. Dans la présente étude, les systèmes d'efflux AdeABC étaient largement distribués parmi les isolats. Le gène *adeA* était le gène de pompe d'efflux le plus prédominant (186, 95,38%) parmi les isolats, suivi par *adeB* (165, 84,62%), *adeM* (162, 83,08%) et *adeC* (117, 60%). Notre étude a démontré la contribution principale des gènes des pompes d'efflux dans la résistance à l'imipénem des isolats cliniques *d'A. Baumannii* ( $p < 0,05$ ). Le rôle significatif des pompes d'efflux dans la multirésistance *d'A. Baumannii* a été confirmé par l'effet inverse des inhibiteurs des pompes d'efflux sur le profil de résistance *d'A. Baumannii*. L'impact des inhibiteurs des pompes d'efflux tels que le Phe- Arg-Beta-Naphthylamide (PAβN) et le CCCP sur la sensibilité aux antibiotiques de *A. Baumannii* a donné des résultats variables. Dans une étude, les CMI de différents antibiotiques ont diminué suite à l'exposition au Phe-arg-beta- naphthylamide Cependant, la sensibilité à la ciprofloxacine a été augmentée de 4 à 64 fois suite à l'exposition au CCCP dans une autre étude. Selon une étude récente sur des échantillons de brûlures, la sensibilité des isolats *d'A. Baumannii* à l'imipénem a augmenté en présence de PaβN. Dans notre étude, la CMI de l'imipénem en présence et en l'absence de l'inhibiteur de la pompe d'efflux a montré une réduction de quatre fois la résistance à

l'imipénem lors de l'exposition à 128 µg/ml, ce qui a également été rapporté précédemment par Hu WS et ses collègues. De plus, nous avons constaté que les CMI de l'imipénem diminuaient 4 fois chez les isolats les plus résistants (90 sur 109) en présence de CCCP. Ces résultats peuvent suggérer une fonction des pompes d'efflux dans la résistance à l'imipénem chez *A. baumannii*.

Dans notre étude, nous avons examiné la prévalence élevée des gènes codant pour la carbapénémase (carbapénémase de type OXA et blaNDM-1) chez les *Acinetobacter spp.* Les souches d'*A.baumannii* producteurs de carbapénémase de type OXA sont de plus en plus souvent signalés en Europe, en Amérique du Sud, en Asie-Océanie et en Afrique. Il existe une variation mondiale du taux de résistance aux carbapénèmes chez *A. Baumannii* d'une zone géographique à l'autre. En Algérie, la dissémination des carbapénémases OXA-23 parmi les isolats d'*A. baumannii* a également été signalée depuis 2010. Dans cette étude, le principal support moléculaire expliquant la résistance aux carbapénèmes est la présence des gènes codant pour la carbapénémase blaOXA-23, ainsi que la coexistence de blaOXA-24. Par conséquent, les isolats ont démontré des taux élevés de co-résistance à toutes les autres classes d'agents antimicrobiens testés. Un nombre limité d'agents antimicrobiens maintiennent des niveaux d'activité fiables contre *A. baumannii* producteurs d'OXA-23.

Bien que les polymyxines telles que la colistine (polymyxine E) n'aient généralement pas été incluses dans les régimes de traitement des infections à *Acinetobacter* en raison de leur neurotoxicité et de leur néphrotoxicité, elles sont désormais considérées comme l'un des derniers recours contre les infections à *Acinetobacter* MDR. En raison de l'utilisation croissante de la colistine contre les agents pathogènes à Gram négatif, il est à craindre que la résistance à la colistine dans les souches d'*Acinetobacter spp* augmente rapidement.

En conclusion, la propagation des isolats d'*A. Baumannii* NDM-1-positifs en milieu hospitalier souligne à nouveau la nécessité d'une adhésion stricte aux programmes de surveillance afin de prévenir la colonisation, l'infection et la dissémination de ce gène en Algérie (Mesli et al., 2013).

# *Conclusion*

## Conclusion

---

La prévalence de l'infection à *Acinetobacter Baumannii*, qui cause la plupart des brûlures et des infections de plaies, augmente et la résistance aux antibiotiques ne peut être évitée dans le monde entier.

L'antibiorésistance d'*Acinetobacter Baumannii* en milieu hospitalier, qui constitue de grave problème de traitement, il est donc intéressant de voir que cette espèce dispose d'un arsenal très large et diversifié pour contrer les effets des antibiotiques.

Au cours de la période d'étude, la caractéristique de l'écologie bactérienne dans l'unité de soins intensifs des brûlés était qu'*A. Baumannii* restait stable mais élevé (plus de 90 %). Le CST est la molécule la plus active, suivi du TGC. Les mesures sanitaires adoptées dans le service de réanimation des brûlés (lavage des mains, dépistage des patients colonisés par le BMR, et structures adaptées à leur isolement) sont bien entendu des mesures importantes pour lutter contre la multirésistance bactérienne. En outre, l'utilisation correcte des antibiotiques est également un facteur clé dans cette lutte. Il est donc très important d'effectuer régulièrement une surveillance épidémiologique de l'écologie bactérienne du service.

D'après les résultats de ce travail, l'analyse bactériologique d'échantillons cliniques provenant de différents services du CHU de Tlemcen a permis d'isoler des bactéries contenant *Acinetobacter Baumannii*, qui présentaient une multirésistance aux antibiotiques. En effet, la fréquence élevée des souches d'*Acinetobacter Baumannii* résistantes à l'imipénème est devenue un problème clinique majeur dans notre hôpital. La découverte de cette résistance par des méthodes phénotypiques permet de détecter d'éventuelles souches productrices de carbapénémases.

En dernière analyse, nous vous recommandons d'utiliser correctement les antibiotiques, afin d'éviter toute une éventuelle résistance. Nous recommandons également de mettre en place des stratégies, des réglementations et des contrôles sanitaires stricts dans les hôpitaux pour prévenir et limiter la propagation de ces bactéries multirésistantes.

*Référence  
bibliographique*

**A**

- **A de la blanchadière, S. Dargère, R. Verdon 2009.** Infections à *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Kingella*, et *Eikenella*. Maladies Infectieuses.
- **Acton Q, A. (2013).** Advances in *Acinetobacter* Research and Application. Edition Scholarly Brief. P: 59.
- **Acton, Q.A. (2013).** *Acinetobacter* in Fection : New Insights for the health care professional. Edition Scholarly Paper. P: 02.
- **Allain, P. (2008).** Bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines. Les médicaments. 3ème édition.
- **Andre, M.H., Lortholary, O., Bryskier, A. (1998).** Classification des antibiotiques : relation structure-activité. Encycl. Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. 5-0015. P6
- **Andremont, A., Tibon-cornillot, M. (2006).** Le triomphe de bactéries la fin des antibiotiques. Paris, France : Edition Max Milo.255p.V. bactériologie. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.

**B**

- **Baron, E.J, Pfaller, M, Tenover, F.C, Yolken,, R.H, Murray, P.R. (1995).** Manual of clinical microbiology Graveniz, AV. *Acinetobacter baumannii*, *Alcagenes*, *Moraxella*, and other non-fermentative bacteria. In: Manual of clinical microbiology. Washington DC: American Society for Mpcourvirobiology. pp 520.d’adaptation. Revue Francophone des Laboratoires 441, 43-52.
- **Barrial, K., Scotet, J., (2006).** Classification raisonnée des  $\beta$ -lactamases chez les bacilles Gram négatif : Perspectives d’évolution ; DES Bactériologie. P :2.  
baumannii : a universel threat to public health? International journal antimicrobial agent 32, 106-119.baumannii an emerging opportunistic pathogen. Virulence; Volume 3, issue 3.
- **Ben Haj Khalifa, A., et Khedher, M. (2010).** Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d’*Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia ; Laboratoire de microbiologie , hopital Tahar –Sfar , Djbal dar ouaja , 5100 Mahdia , TUNISIE 40 :126-128.
- **Bergogne-Bérézin, E., et Towner, K.J. (1996).** *Acinetobacrier spp.* as Nosocomial bétalactamines: mythe et réslités. Ed Elsevier Masson. Médecine et maladies infectieuses 39 :278-287.Rev; 9(2), P. 148-165
- **Boulhbal, F. (2006).** Microbiologie S1 clinique. Office de publication universitaires. Ben-Aknoun (Alger) : 5ème Edition .173p.
- **Bousseboua, H. (2005).** Eléments de microbiologie générale. Editions de l’université mentouri Constantine. P : 171-172.

- **Bryskier, A. (1999).** Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques. Ed Ellipses. P: 747.

### C

- **Camp, C., et Owatha, I.T. (2010).** A Review of *Acinetobacter baumannii* as a Highly Successful Pathogen in Times of War. Labmedicine; Volume 41, N. 11.
- **Cattoir, V. (2012).** Quinolones : de l'antibiogramme aux phénotypes de résistance. Revue Francophone des Laboratoires – Elsevier Masson SAS, Septembre-Octobre.
- **Cavallo, J.D., et al. (2004).** Bêtalactamines. EMC-Maladies infectieuses. 1, 129-202.
- **Cavallo, J.D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., Garrabé, E. (2004).** Bêtalactamines. EMC Maladies infectieuses, 1, 129-202.
- **Chaabane, A., Aouama, K., Boughattas, N.A., Chakroun, M. (2009).** Allergie aux
- **Changeur, N., et Marlène, C. (2009).** Pharmacologie des aminosides (aminoglycosides). P: 3.
- **Charles Nauciel, Jean-Louis. (2005).** Bactériologie médicale. Masson, Paris : 2ème édition
- **Courvalin, P. (2008).** La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques bulletin académique France. N°1, 7-12.

### D

- **Decré D, 2012.** *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques.
- **Drissi, M., Sefraoui, I., et Souna, D. (2010 a).** Résistance aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif non fermentants au niveau de l'hôpital de Sidi Bel Abbes ( Algérie ), Microbiol . Hyg. Alim .-Vol 22, N° 65 –Décembre 2010
- **Duval, J., et Souny, C.J. (1990).** Antibiothérapie (4ème édition), page 3-58.

### E

- **El ouennass, M., Bajou, T., et Baaj, A.J. (2001).** Infections à *Acinetobacter* en milieu hospitalier. Biologie Infectiologie. N°1, 5-15.
- **Eric Scholar, 2008.** The Comprehensive Pharmacology. Repèremédical. 48: 1-4.
- **Ezaitouni, F., Rhou, H., Benamar, L., Ouzeddoun, N., Bayahya, R., et Balafrej, L. (1999).** Rein et aminosides. *Médecine du Maghreb*, 77(1).

### F

- **Fatoumata, T. (2004).** Résistance aux bêta-lactamines de souches bactérienne isolées d'hémoculture au CHU A.LE DANTEC. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie, 29-40.
- **Fauchère, J.L., et Avril. J.L. (2002).** Bactériologie générale et médicale. Ed ellipses. Pp 280.

- **Faure, S. (2008).** Les quinolones et les fluoroquinolones. Actualités pharmaceutiques.
- **Faure, S. (2009).** Les aminosides. Actualités pharmaceutiques.480, 49-53.
- **Fisher, J.F., Meroueh, S.O., et al. (2005).** “Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity”. *Chem Rev*, 105(2),395-424.

### **G**

- **Gauthier, E. (1993).** Les antibiotiques : l'envers du miracle, L'Agora, vol. 1, no 3.
- **Géraldine, J. (2003).** Implication des gènes de la régulation des céphalosporinases chromosomique d'*Enterobacter cloacaedans* le phénotype hyperproducteur de céphalosporinase. Thèse pour le doctorat en médecine. P. 21.
- **Giamarellou, H., Antoniadou, A., et Kanellakopoulou K., (2008).** *Acinetobacter*
- **Gordon, N.C., et Wareham, D.W. (2010).** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 35, 219–226.
- **Guillot, J.F. (1989).** Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques

### **H**

- **Héritier, C., Poirel, L., Fournier, P.E., Claverie, J.M., Raoult, D., Nordmann, P. (2005).** characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 4174-9.
- **Héritier, C., Poirel, L., Nordmann, P. (2006).** Céphalosporinase over expression as a result of insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbial Infect*, 12, 123-30.
- **Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., et Sleator, R.D. (2012).** *Acinetobacter*
- **Hygis, N. (1998).** Hygiène hospitalière. Edition PRESSES Lyon. p : 118-176.

### **J**

- **Jaggi, N., Sissodia, P., et Sharma, L. (2012).** *Acinetobacter baumannii* isolates in tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance.
- **Jeong, S.H., Bae, I.K., Park, K.O., Jun An, Y., Sohn, S.G., Ju Jang, S., Sung, K.H., Yang, K. S., Lee, K., Young, D., et Lee, S.H. (2006).** Outbreaks of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing carbapenemases in Korea. *Journal of Microbiology*, **44** (4), 423-431.
- **Jocelyne, C. (2007).** Lecture et interprétation de l'antibiogramme
- **Joly Guillou, M.L., et Hidri, N. (2004).** Le point sur *Acinetobacter baumannii*, *Press Med.* 31-1797-1799, Paris

- **Joly-Guillou, M.L. (2006).** *Acinetobacter*, AntibioGramme. Paris 2-7475-0907-5.

### **K**

- **Kassim Ghaima, K., Shurook M.K., Saadedin, et Kifah, A.J. (2016).** Isolation, molecular identification and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated from Baghdad hospitals. Institute of Genetic Engineering and Biotechnology for Postgraduate Studies, University of Baghdad, Baghdad, Iraq.
- **Kezzal, K. (1993).** Antibiotique, classification, mode action résistance, action in vitro, Office des publications universitaires ben –aknoun (Alger) : p 12.
- **Koeleman, J.G. Stoof. M., Van Der Bijl, J., Vandenbroucke-Grauls, M.W., C.M. J. E., et Savelkoul, P.H.M. (2001).** Identification of epidemic strains of *Acinetobacterbaumanniiby* integrase gene PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**(1), 8-13.
- **Krir, A., Dhraief, S., Messadi, A.A., Thabet, L. (2019).** profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans .Service de Réanimation des Brûlés, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Ben Arous, Tunisie

### **L**

- **Lafaurie, M. (2008).** Aminocyclitolés et Fluoroquinolones. DU antibiotiques et antibiothérapie. Hôpital de Saint Louis.
- **Lambert, T. (1997).** Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminocyclitolés RéanUrg, 6 (4 ter special) : 9-16.
- **Lanotte, P., Peyrat, J.F., Alami, M., Brion, J.D. (2005).** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutiques . chapitres 3, 9 pages 117-118-253 , laboratoire de bacteriologie –virologie
- **Larouche, G. (2001).** Les quinolones : des années soixante à aujourd’hui. Pharmacothérapie théorique. *Pharmactuel*, **34**(2), 40.
- **Laurent, F. (2009).** Principales  $\beta$ -lactamines : Pénicillines G, A, M, inhibiteurs de  $\beta$ lactamases, Uréidopénicillines, Carboxypénicillines C1G, C2G, C3G. Laboratoire de Microbiologie Groupement Hospitalier Nord Lyon. Monobactames Carbapénèmes.
- **Lavigne, J.P. (2007).** Effet des antibioques et mécanismes de résistance.
- **Le Hello, S., Falcot, V., et Baumann, F. (2006).** Epidémiologie moléculaire d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant aux antibiotiques en nouvelle CALEDONIE. Rapport technique.
- **Lozniewski, A., et Rabaud, C. (2010).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux–Infections associées aux soins, CCLIN, Sud-Est, Nancy,4.

M

- **Mammeri, H. (2007).** Mécanismes de résistance aux antibiotiques (DCEM1). MCUPH, Service de Bactériologie-Hygiène, CHU Amiens. Hôpital de Nantes.
- **Mansour, W., Bouallegue, O., Dahmen, S., et Boujaafar, N. (2008).** Caractérisation des mécanismes de résistance aux bêtalactamines chez des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées à l'hôpital universitaire Sahloul, Sousse en Tunisie. *Pathologie Biologie*, 56, 116-20.
- **Martinez, J.L. (2009).** Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental pollution*, 157(11), 2893-2902.
- **Marty, N. (2000).** Mode d'action des principaux antibiotiques utilisés chez le brûlé. Brûlures. Vol 1. Ed. Carr. Méd. Microbiology and Infectious Diseases, 2(2), 57-63.
- **Masoumi-Asl, H., Sadeghpour Heravi, F., Badamchi, A., Khanaliha, K., Farsimadan, M., Naghadalipoor, M., Tabasi, M., Tabasi, E., et Tabatabaei, A. (2021).** Molecular characterization and antibiotic resistance pattern of isolated *Acinetobacter baumannii* in Iran. Research Center of Pediatric Infectious Diseases, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences.
- **Mesli, E., Berrazeg, M., Drissi, M., Bekkhoucha, S.N., et Rolain, J.M. (2013).** Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, Tlemcen, Algeria c Laboratoire Central, Hôpital Universitaire, Oran, Algeria.
- **Milhaud, G. (1978).** L'utilisation rationnelle des médicaments vétérinaire et le temps d'attente, recueil médecine vétérinaire Tome 154/N° 02/p177-185
- **Modibo, F. (2006).** Rôle pathogène et sensibilité aux antibiotiques des *Acinetobacter* et des *Staphylococcus* a coagulasse négatif à l'hôpital du point G. thèse de doctorat en pharmacie.
- **Murray, B.E. (1990).** The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev*, 3, 46-65
- **Muylaert, A., et Maini, L.J. (2013).** Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Médecine Vétérinaire* (Vol. 156, pp.110). Université de Liège.

N

- **Naas, T., Fortineau, N., et Nordmann, P., (2008).** Diffusion de *Acinetobacter baumannii* multirésistant dans les établissements de santé. *Hygiènes ; XVI* : 481-489.
- **Nauciel, C. (2000).** Bactériologie médicale. Ed ellipses. pp 56.
- **Nauciel, C., et Vildé, J.L. (2005).** Bactériologie médicale, 2ème édition

- **Nukaga, M., Mayama, K., Hujer, A.M., Bonoma, R.A., et Knox, J.R. (2003).** Ultrahighresolution of class A beta-lactamase: on the mechanism and specificity of the extended spectrum SHV-2 enzyme. *J.Mol.Biol*, 328, 289-301.

**P**

- **Page Clive, P., Curtis Michael, J., et Sutter Morley, C. (1999).** Pharmacologie intégrée. Pp419. Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clin. Microbiol.*
- **Pebret, F. (2003).** Maladies infectieuses : toutes les pathologies des programmes.
- **Perez, F., Hujer, A.M., Hujer, K.M., Decker, B.K., Rather, P.N., et Bonomo, R.A. (2007).** Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 51: 3471–3484.
- **Perronne, C. (1999).** Maladies infectieuses, volume 1. Pp 65.
- **Philippon, A., et Arlet, G. (2006).**  $\beta$ -Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel. *Annales de biologie clinique*. 64 (1), 37-51.

**R**

- **Ramdani, B.N., Seghier, M., Belouni, R., et Bensliman, A. (2010).** Manuel de microbiologie. *Les presses de l'office des publications universitaires (Alger)*. Edition 2 .92p.
- **Richard, C., Kiredjian, M. (1995).** Méthodes de laboratoire pour l'identification des bacilles à Gram négatif aérobies stricts, 2 ème édition, institut Pasteur Paris
- **Rouby, J.J., Laurent, P., Gosnach, M., Cambau, E., Lamas, G., Zouaoui, A., Leguillou, J.L., Bodin, L., Khac, T.D., et Marsault, C. (1994).** Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am.J .Respir. Crit. Care Med* . 150, 776-83. In “Etude de la résistance aux antibiotiques de souches d'entérobactéries, isolées du C.H.U de Tlemcen” Arib Fatema Zohra, Benahmed Amina. 2012

**S**

- **Samuel, L., Antoine, D., Philippe, F., Beatrice, D., Christine, F., Gilles, A., et Cazin, J.L. (2018).** Pharmacie clinique et thérapeutique. 5ème Edition, Elsevier Masson, 1192.
- **Sougakoff, W., et Trystram, D. (2003).** Résistance aux B- lactamines. Université Pierre et Marie Curie . Service de Bacteriologie-Hygiène – pitié-Salpêtrière, 9-10.
- **Soussy, C.J. (2007).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Monographies en urologie, 21-46.

**T**

- **Tulkens, P., et Spinewine, A., (2002).** Pharmacologie spéciale-Les aminoglycosides. Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. Université catholique de Louvain.

**V**

- **Vallet, G. (2008).** Mécanismes de résistance des microorganismes aux antibiotiques 16èmes Journées d'Hygiène et de Lutte contre les Infections nosocomiales.
- **Van Bambeke, F., et Tulkens, P. (2008).** Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse . Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Syllabus national belge de pharmacologie, 212.
- **Virginie, H.V. (2008).** Les céphalosporines de 3ième et 4ième générations. Service de Maladies infectieuses et Tropicales., CHU Grenoble. P. 14.

**W**

- **Wolff, M., Joly-Guillou, M.L., et Pajot, O. (2009).** Les carbapénèmes. Comparative review of carbapenemes. *Reanimation*, 18, 199-208.

**Y**

- **Yala, D., Merad, A.S., Mohameddi, D., et Ooar Korich, M.N. (2001).** Classification et mode d'action des antibiotiques. *Ed Médecine du Maghreb*, 91(1).

**Z**

- **Zahar, J.R., Grall, I., et Kouatchet, A.T. (2010).** Carbapénèmes : nouvelles molécules, différentes indications ?. *La lettre de l'infectiologue*, 25(4), 142-146.
- **Zahoun, A., Dao, I., Karfo, R., Essayagh, T., Sekhsokh, Y., Bousta, M., et Elhamzaoui, S. (2010).** Méningite nosocomiale postopératoire à *Acinetobacter baumannii* multirésistant en neurochirurgie : à propos d'un cas nosocomial. *Pathologie Biologie*. 29-31.
- **Zhanel, G. G., Johanson, C., Embil, J. M., Noreddin, A., Gin, A., Vercaigne, L., et Hoban, D. J. (2005).** Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert review of anti-infective therapy*, 3(1), 23–39. <https://doi.org/10.1586/14787210.3.1.23>

## Résumé

*Acinetobacter Baumannii* est l'une des espèces les plus apparentées aux infections nosocomiales. Du fait de l'association de multiples mécanismes de résistance, elle est résistante à de nombreuses familles d'antibiotiques. Cette bactérie présente une capacité d'adaptation croissante aux antibiotiques, ce qui entraîne souvent de graves problèmes de traitement. L'identification des souches est réalisée selon les méthodes conventionnelles, et l'étude de sensibilité aux antibiotiques sont réalisées selon les normes du CASFM. Le taux de résistance à la CAZ est de 81,8%, le taux de résistance à l'amikacine (AMK) est de 88,9% et le taux de résistance à la CIP est de 90,5%. Le taux de résistance à l'IPM était de 94,5%. Le traitement de ces infections est souvent difficile car elles présentent une résistance naturelle et acquise à de nombreux antibiotiques.

**Mots clés :** *Acinetobacter Baumannii*, résistance aux antibiotiques, infection hospitalière, antibiotiques, pharmacorésistance, multirésistance. CAZ, CIP, Amikacine AMK, IPM.

## Abstract

*Acinetobacter Baumannii* is one of the most related species to hospital-acquired infections. Due to the combination of multiple resistance mechanisms, it is resistant to many families of antibiotics. This bacterium has an increasing capacity to adapt to antibiotics, which often leads to serious treatment problems. Strain identification is performed according to conventional methods, and antibiotic susceptibility testing is performed according to CASFM standards. The rate of resistance to CAZ is 81.8%, the rate of resistance to amikacin (AMK) is 88.9% and the rate of resistance to IPC is 90.5%. The rate of resistance to IPM was 94.5%. Treatment of these infections is often difficult because they have natural and acquired resistance to many antibiotics.

**Key words:** *Acinetobacter Baumannii*, antibiotic resistance, hospital infection, antibiotics, drug resistance, multidrug resistance. CAZ, CIP, Amikacin AMK, IPM.

## ملخص

هي واحدة من أكثر الأنواع ارتباطاً بالعدوى في المستشفيات ، وبسبب مزيج من آليات المقاومة المتعددة *Acinetobacter Baumannii* ، فهي مقاومة للعديد من عائلات المضادات الحيوية. تتمتع هذه البكتيريا بقدرة متزايدة على التكيف مع المضادات الحيوية، مما يؤدي غالباً إلى مشاكل علاجية خطيرة. يتم تحديد السلالات وفقاً للطرق التقليدية، ويتم إجراء دراسة الحساسية للمضادات الحيوية وفقاً لمعايير CASFM. كان 90.5% CIP ، ومعدل المقاومة لـ 88.9% (AMK) ، ومعدل مقاومة الأميكاسين 81.8% CAZ تبلغ نسبة المقاومة لـ CASFM. غالباً ما يكون علاج هذه الالتهابات صعباً لأن لديهم مقاومة طبيعية ومكتسبة للعديد من المضادات. IPM 94.5% معدل المقاومة لـ الحيوية.

## الكلمات المفتاحية:

، مقاومة المضادات الحيوية ، التهابات المستشفيات ، المضادات الحيوية ، المقاومة ، المقاومة المتعددة. *Acinetobacter Baumannii* ، CAZ ، CIP ، Amikacin AMK ، IPM