

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DE L'ACINEBACTER BAUMANNII
AU NIVEAU DES SERVICES DE REANIMATION
DU CHU HASSAN II DE FES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AZZEDDINE BENDADI
né le 23 Février 1980 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MÉDECINE
OPTION : ANESTHÉSIE RÉANIMATION

Sous la direction de :
Docteur SBAI HICHAM

Juin 2012

PLAN

| | |
|---|----|
| Introduction | 4 |
| Partie Théorique | 6 |
| I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES | 7 |
| 1. Caractères morphologiques | 7 |
| 2. Caractères biochimiques | 7 |
| II. EPIDEMIOLOGIE | 8 |
| 1. Réservoir | 8 |
| 2. Modes de Transmission | 11 |
| 3. Facteurs de risque | 11 |
| 4. Aspects épidémique | 12 |
| III. MANIFESTATIONS CLINIQUES | 13 |
| 1. Pneumonie nosocomiale | 13 |
| 2. Pneumonie communautaire acquise | 14 |
| 3. Septicémies | 14 |
| 4. Infections du tractus urinaire | 14 |
| 5. Méningite | 15 |
| 6. Traumatisme des guerres et d'autres plaies | 16 |
| 7. Autres manifestations cliniques | 16 |
| IV. TRAITEMENT | 17 |
| 1. Traitement empirique | 17 |
| 2. Le choix d'antibiotiques | 17 |
| 3. Modes de prescription | 28 |
| 4. Nouveaux agents thérapeutiques : peptides | 29 |
| V. PREVENTION | 31 |

| | |
|--|----|
| 1. Mesures préventives générales | 31 |
| 2. Surveillance des bactéries multirésistantes | 33 |
| 3. Contrôle des épidémies à A baumannii | 34 |
| 4. Vaccination | 34 |
| Matériels & Méthodes | 36 |
| 1. Données épidémiologiques | 37 |
| 2. Données biologiques | 38 |
| 3. Données d'exposition aux dispositifs invasifs | 38 |
| 4. Acquisition d'une infection nosocomiale à A. Baumannii | 38 |
| RESULTATS | 39 |
| I. EPIDEMIOLOGIE GENERAL..... | 40 |
| 1. Répartition d'A.baumannii selon l'âge | 40 |
| 2. Répartition d'A baumannii selon le sexe | 40 |
| 3. Répartition d'A baumannii selon les années | 41 |
| 4. Répartition d'A baumannii selon les services de réanimation | 42 |
| 5. Antécédents médicaux | 42 |
| 6. Gestes chirurgicaux | 43 |
| 7. Service d'origine | 44 |
| 8. Diagnostique à l'admission | 45 |
| 9. Durée d'hospitalisation en réanimation | 46 |
| 10. Délai d'apparition de l'infection nosocomiale | 46 |
| 11. Score APACHE II | 46 |
| II. INCIDENCE DES DISPOSITIFS INVASIFS UTILISE EN REANIMATION POLYVALENTE | 46 |
| III. INCIDENCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES A A.BAUMANNII | 47 |
| 1. En fonction du site | 47 |
| 2. Répartition d'A.baumannii parmi les germes isolés des IN | 48 |

| | |
|---|----|
| 3. Association des germes | 49 |
| 4. Résistance d'A baumannii aux antibiotiques | 49 |
| IV. MORTALITE | 50 |
| DISCUSSION | 51 |
| CONCLUSION | 57 |
| BIBLIOGRAPHIE | 59 |

Introduction

A. baumannii est une bactérie opportuniste fréquemment résistante à de nombreux antibiotiques, responsable d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés. Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée[1].

La capacité de persistance prolongée des *Acinetobacters* sur des surfaces sèches et la dissémination large dans l'environnement hospitalier font de cette bactérie l'une des plus difficiles à maîtriser au cours des épidémies et expliquent la durée de celle-ci [2].

A. baumannii n'est pas toujours responsable d'infections et peut simplement être présente sur la peau ou les muqueuses des patients (on parle alors de colonisation ou de portage). Chez les patients fragilisés, elle est à l'origine d'infections variées parfois sévères (infections pulmonaires, septicémies, infections de plaies ou de brûlures...).[1,2]

Aujourd'hui, la pneumonie nosocomiale est la plus importante des infections causées par *A. baumannii*, surtout depuis l'application des procédures de ventilation mécanique. L'incidence des pneumopathies à *A. baumannii* varie de 26% à 47% selon les études citées dans la littérature [3].

Si toutes les bactéries pathogènes peuvent éventuellement devenir porteuses de résistances aux antibiotiques, *A. baumannii* se caractérise par la vitesse à laquelle il les accumule. En une trentaine d'années, *A. baumannii* est passé d'une sensibilité à la plupart des antibactériens à une résistance quasi-totale, ce qui a engendré parallèlement une augmentation de la consommation d'antibiotiques. [3]

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence d'*A. baumannii* parmi les germes isolés des infections nosocomiales (IN) et le profil de résistance de cette bactérie aux antibiotiques.

Partie Théorique

I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES :

1. Caractères morphologiques :

A l'examen direct, *A baumannii* se présente comme des bacilles ou des coccobacilles à gram négatif souvent associés par deux [4]. Leur diamètre varie de 0.9 à 1.6 nm et leur longueur de 1.5 à 2.5 µm. Ils deviennent coccoides en phase stationnaire de croissance. Immobile et sans flagelle, ils peuvent cependant se déplacer grâce à des structures polaires ressemblant à des fimbriaes de 5 nm de diamètre et de 10 à 15 nm de long [5].

Ils sont non sporulés et en général très polymorphe avec des formes filamenteuses dans les cultures âgées [4].

2. Caractères biochimiques [6] :

Après préparation de l'inoculum et l'ensemencement de la galerie, on identifie notre souche comme suit :

- Aérobie strict, non fermentant
- Oxydase négative
- Catalase positive
- Décarboxylation de la lysine et Ornithine négative
- Arginine dihydrolase négative
- Nitrate réductase
- Gélatinase négative
- Hémolyse négative
- Acidification sans production du gaz du glucose, mannose, galactose, xylose, arabinose et lactose.

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Réservoir :

a. L'environnement extrahospitalier

- Dans la nature :

Brelau et al ont étudié la contamination des légumes par *Acinetobacter* en Royaume-Uni, ils ont constaté que 17% des légumes étudiés étaient positifs à la culture de ce germe dont *A baumannii* représente 27% [7]. Une autre étude à Hong Kong a montré que 51% des légumes locaux ont été positifs à la culture pour l'espèce *Acinetobacter* alors que l'*A baumannii* ne représente qu'un seul échantillon [8]. D'après ces deux études *A baumannii* ne semble pas être un organisme de l'environnement typique.

Chez les animaux, la flore normale n'a jamais été étudié systématiquement la présence d'*Acinetobacter*, bien que *A baumannii* a été parfois trouvé comme un agent étiologique chez les animaux infectés.

En 2001 *A baumannii* a été isolée de poux de corps collectés sur des personnes sans abri en France, par la suite il a été détecté dans 21% des poux de corps collectés dans différentes parties du monde : en Afrique (Algérie, Burundi et Rwanda), en Europe (France, Portugal et pays -bas) et en Amérique du sud (Pérou).

La présence d'*A baumannii* dans les poux de corps fait sans doute suite à l'ingestion d'un repas sanguin infecté pris d'un patient pendant une bactériémie [9].

- Portage et colonisation transitoire chez le sujet sain :

L'homme, et dans 25% des cas, est porteur d'*Acinetobacter* spp au niveau des muqueuses et de la flore cutanée, plus particulièrement au niveau des aisselles, de la région inguinale ainsi que dans les espaces interdigitaux des orteils, caractérisés par leur ambiance humide [10].

La prévalence d'*A baumannii* dans la matière fécale chez les sujets sains en Allemagne et en Royaume uni a montré que le taux de recouvrement est trop faible en

London et Nottingham (0,8% et 1,0% successivement) [11],

Il faut noter que les souches d'*A. baumannii* isolées de la communauté sont différentes de celles des isolats hospitaliers même s'il s'agit de la même zone, Zeana et al dans une étude à Manhattan ont comparé la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées de deux hôpitaux avec celles isolées des mains des sujets sains de la communauté, ils ont trouvé qu'il y a une absence de multirésistance des souches communautaires par rapport à 36,6% des isolats des hôpitaux ($P < 0,005$ entre l'hôpital et la collectivité) ce qui suggère que le principal réservoir d'*A. baumannii* réside dans l'hôpital [12].

b. Distribution dans le milieu hospitalier :

- Malades et personnels hospitaliers :

Aucun habitat autre que l'homme n'a pu être mis en évidence pour cette espèce. Sa présence dans l'environnement hospitalier doit être considérée comme une contamination à partir d'un patient colonisé ou infecté [13].

La majorité d'*A. baumannii* isolées de produits pathologiques correspondent à une colonisation dans les services de soins intensifs regroupant des malades fragilisés, avec des pathologies lourdes. On retrouve fréquemment la bactérie au niveau de leur gorge, de leurs voies respiratoires, de leur tube digestif et de différents sites cutanés.

Le personnel hospitalier joue un rôle important dans la transmission d'*A. baumannii*, 4 à 30% du personnel hospitalier a été identifié comme porteur d'*Acinetobacter* spp dans bon nombre d'investigations accomplies [14].

- Environnement hospitalier :

A. baumannii est doté de très grande adaptabilité nutritionnelle et métabolique, en utilisant une très large variété de substrat comme source d'énergie, ce qui leur permet d'avoir un habitat très large et de persister dans un environnement même hostile [15].

Il est capable de survivre sur des surfaces sèches et humides pendant des périodes très longues (quelques semaines), ceci a été démontré dans des expériences in vitro sur des surfaces multiples, y compris Formica, céramique, acier inoxydable, le caoutchouc et le chlorure de polyvinyle [16].

De nombreux foyers peuvent être à l'origine des épidémies à *A baumannii*, les sources les plus courantes : ventilateurs, l'équipement d'aspiration, matelas, oreillers, humidificateurs, côtés de lit, chevets, les contenants de l'eau distillée, cruches de collecte d'urine, les équipements nutrition par voie intraveineuse, eau potable, transducteurs réutilisables de pression artérielle, le boutons des électrocardiographes, des lavabos, des pompes à perfusion, éviers, bandages hygroscopiques, douches, chariots en acier inoxydable, matériel de réanimation et de tables, dispositifs d'accès, équipements de radiologie mobile, linge de lit, distributeurs de savon, spiromètres, sondes de température et les nébuliseurs multi dose, rideaux, stéthoscopes, des claviers de l'ordinateurs [16,17].

La présence d'*A baumannii* dans l'air n'a pu être démontrée que dans un environnement de patient hautement colonisé et ou infecté [15].

Un grand nombre de militaire rapatriés de la guerre en Iraq et en Afghanistan sont infectés d'*A baumannii*, basé sur l'idée fausse que ce germe est omniprésent dans l'environnement, il a été initialement estimé qu'une telle infection pourrait avoir pour origine un contact avec des sols contaminés dans les zones de guerre. Cependant, il est maintenant devenu clair que la cause principale est la contamination de l'environnement d'hôpitaux de campagne et autres établissements de soins impliqués dans le rapatriement des militaires [18].

2. Modes de Transmission :

Le manuportage est la voie de transmission la plus fréquente. La transmission croisée par contamination des mains du personnel a été largement démontrée dans de nombreuses études réalisées au cours des épidémies à *Acinetobacter*. Expérimentalement, *Acinetobacter* est capable de survivre plus longtemps sur les doigts que d'autres bacilles à Gram négatif, y compris *P aeruginosa*. Le taux de manuportage étudié parmi le personnel en période épidémique varie de 9 à 32 % [13].

L'existence d'un matériel contaminé responsable de la transmission a souvent été démontrée dans les épidémies à *Acinetobacter*. Ce type de contamination a largement diminué avec les normes de fabrication permettant une meilleure décontamination du matériel réutilisable, mais surtout avec l'utilisation plus large de matériel à usage unique [13].

La voie aérienne peut jouer un rôle par l'intermédiaire des aérosols produits par les nébuliseurs ou dans l'environnement proche des patients ventilés, colonisés ou infectés à *Acinetobacter*. Ce processus de transmission n'a pas été réellement démontré, mais l'on peut supposer qu'il joue un rôle lorsque l'inoculum est important [2].

3. Facteurs de risque :

A côté de la pression de sélection exercée par les antibiotiques, d'autres facteurs agissent en favorisant la transmission nosocomiale des bactéries gram négatives multirésistantes.

Garrouste a effectué une étude dans une unité de réanimation polyvalente d'adultes. L'étude a montré trois facteurs de risque prédictifs d'acquisition des infections nosocomiales à *A baumannii* : un score de sévérité élevé à l'admission, une augmentation de la durée de séjour et l'utilisation de la ventilation mécanique [19].

Une durée de séjour prolongée dans l'unité de réanimation fut le seul facteur associé à une infection secondaire quant à la mortalité elle fut attribuée au score de sévérité élevé à l'admission [20, 21].

D'autres facteurs peuvent intervenir comme l'environnement proche du patient. Ainsi, plusieurs études ont montré le rôle des procédures dans l'acquisition de BMR : intubation, ventilation mécanique, cathétérisme, intervention chirurgicale. Cependant, les degrés d'exposition à ces procédures peuvent être corrélés avec le degré de sévérité de la maladie [22, 23].

Les principaux facteurs de risqué d'acquisition des infections à *A baumannii* sont [17]:

- Prématurité
- Procédures : Chirurgie, Cathétérisme, Ventilation mécanique
- Antibiothérapie antérieure : Carbapénèmes, Fluoroquinolones, Céphalosporines de troisième génération, Aminoglycosides.
- Transfusion
- Solutions parentérales contaminées
- Circonstances d'hospitalisation : durée d'hospitalisation

4. Aspects épidémique [24] :

A baumannii reste une bactérie redoutée par sa propension à occasionner des infections à caractère épidémique ou endémique chez des patients immunocompromis.

Guillou J et al, ont constaté que les caractéristiques épidémiologiques des infections dus à cette espèce se présentent le plus fréquemment sous la forme de bouffées épidémiques et endémiques.

Il y a eu des cas sporadiques importés, cas groupés ou épidémies intra-hospitalières des souches multirésistantes ou sauvages.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES:

A baumannii peut infecter n'importe quel organe. Sa responsabilité dans une infection est rendue difficile par sa capacité à coloniser les tissu, qu'ils soient sains ou infectés. Plusieurs tableaux cliniques sont individualisés [25].

1. Pneumonie nosocomiale :

Une pneumonie nosocomiale (PN) est une infection pulmonaire survenant durant un séjour hospitalier, qui n'existait pas ou n'était pas en intubation à l'admission à l'hôpital.

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

- Les pneumopathies précoces : survenant avant le 5ème jour d'hospitalisation, et qui relèvent un phénomène de colonisation des voies aériennes par la flore endogène du patient
- Les pneumopathies tardives : après le 5ème jour, et qui sont dues à une contamination par des bactéries plus résistantes d'origine hospitalière [26].

Pour que l'infection se produise, l'agent pathogène doit atteindre les voies respiratoires inférieures et les coloniser, les patients ventilés mécaniquement sont exposés à la transmission des micro-organismes virulents à travers la sonde endotrachéale [27].

Face à un taux de mortalité élevé entre 23 et 75%, le pronostic couplé à ce type d'infection demeure considérablement inquiétant, comparé à celui d'autres bactéries à Gram-négatives ou à Gram-positives, à l'exception du P aeruginosa [28].

2. Pneumonie communautaire acquise :

La plupart des études des pneumonies communautaires acquises dues à *A baumannii* provenaient de Chine, Taiwan et l'Australie. La maladie survient surtout chez les patients présentant des comorbidités suivantes: maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie rénale, diabète sucré, l'alcoolisme et forte consommation de tabac [29].

La pneumonie communautaire acquise à *A baumannii* est fulminante, elle est associée à une bactériémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée avec décès précoce. Le taux de mortalité des patients avec cette infection est élevé de 40 à 64%, ceci peut être expliqué par un grand nombre de facteurs de risque affectant les patients infectés, notamment l'âge moyen relativement élevé, ou le traitement empirique inapproprié [30].

3. Septicémies :

Elles ont de multiples localisations initiales, avec au premier plan les pneumopathies, mais peuvent être aussi d'origine traumatique, chirurgicale, ou liées aux cathéters, aux dialyses péritonéales ou chez les grands brûlés. Les septicémies nosocomiales à *A baumannii* représentent les infections les plus graves, l'incidence varie de 3 à 12% selon les études citées dans la littérature. Leur pronostic est fonction des pathologies sous-jacentes et un sepsis survient chez 35 % d'entre eux [24, 31, 32].

4. Infections du tractus urinaire : [33]

A baumannii est une cause occasionnelle de l'infection de tractus urinaire, il est responsable de seulement 1,6% des infections urinaires acquises dans les USI.

5. Méningite :

La méningite nosocomiale survient pratiquement et de manière exclusive sous forme secondaire après un traumatisme crânio-cérébral ou après intervention neurochirurgicale. Elle est considérée comme une rare complication des procédures neurochirurgicales. Cependant, les méningites nosocomiales à bacilles à Gram négatif se produisent de façon occasionnelle dans les unités de soins intensifs.

A baumannii est rarement décrit comme agent responsable de méningites nosocomiales [34].

La méningite communautaire acquise à *A baumannii* est très rare. Dans une étude comportant 1737 patients ayant acquis des méningites communautaires bactériennes, trois patients (0,2 %) avaient une méningite à *Acinetobacter* spp.

Des Pseudoméningites peuvent se produire, où la culture du LCR est positive pour *Acinetobacter* en absence des caractéristiques cliniques de la méningite (contamination de LCR par l'*Acinetobacter* présent dans le milieu hospitalier) [35].

La méningite nosocomiale à *A baumannii* pose un problème de prise en charge thérapeutique devant le faible nombre d'antibiotiques diffusant dans le liquide céphalorachidien. Le pronostic vital est souvent engagé avec une mortalité élevée.

Des études rapportaient un taux de mortalité de 27% aux Etats-Unis, 40% en Slovénie et 15 % en Australie. Gulati et al, en Inde rapportaient un taux de mortalité nettement supérieur chez les patients atteints de méningite nosocomiale comparé à ceux atteints d'une bactériémie à *A baumannii* multirésistant [36].

6. Traumatisme des guerres et d'autres plaies :

A baumannii a été isolé à partir des blessures des victimes de guerre d'Irak et d'Afghanistan. Il est le plus fréquemment isolé (32,5% des cas) dans une évaluation des victimes de combat avec fractures ouvertes du tibia. Il ne semble pas avoir contribué directement à une morbidité importante, signifiant ainsi que cet organisme est faiblement pathogène dans les infections de plaies [37].

La plupart des infections à *Acinetobacter* chez les victimes de guerre sont causées par des souches hautement résistantes aux antibiotiques. Ces infections se produisent chez les patients gravement malades souffrant de graves traumatismes [38].

En dehors de la population militaire *A baumannii* est responsable de 2,1 % des infections cutanées acquises, infections des tissus mous dans une évaluation dans les unités de soin intensif. Il est aussi connu chez les brûlés et peut être difficile à éliminer de tels patients [39].

7. Autres manifestations cliniques :

Acinetobacter spp, peut causer une endocardite surtout sur valves prothétiques une endophtalmie ou kératite, parfois liés à l'utilisation des lentilles de contact ou après une chirurgie des yeux.

Un seul cas a rapporté l'existence de la production d'une toxine Shiga par une souche *A haemolyticus*, qui a été associée à la diarrhée sanglante chez un nourrisson âgé de 3 mois [40, 41].

IV. TRAITEMENT :

1. Traitement empirique :

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit reposer sur la connaissance de l'épidémiologie locale, l'évaluation des probabilités diagnostiques, l'appréciation de la gravité du tableau clinique et de la fragilité du terrain. Il doit tenir compte de la localisation de l'infection et l'exposition préalable à des antibiotiques [42].

Il est clair que les infections communautaires banales ne relèvent généralement pas d'une association [42]. La question se pose dans les infections sévères : soit parce qu'elles s'accompagnent d'une défaillance d'organes, d'un sepsis sévère, soit parce qu'elles se développent sur un terrain particulier, fragilisé par l'âge ou l'immunodépression [43].

A l'étape empirique, les auteurs s'accordent sur la supériorité de l'association d'antibiotiques surtout pour les sepsis sévères. L'antibiothérapie empirique est également justifiée lorsque les prélèvements sur le site infectieux sont difficiles à réaliser ou à interpréter [42].

2. Le choix d'antibiotiques :

Le choix des antibiotiques appropriés est limité par le fait que les taux de résistance d'*A baumannii* à plusieurs de ces agents peuvent être très élevés.

Des éléments de preuve concernant l'efficacité des différents régimes de traitement sont principalement dérivés d'études rétrospectives ou de petites études prospectives.

a .Imipénème :

L'imipénème représentait le « *Gold standard* ». En général, il a été décrit comme la molécule la plus active contre les souches d'*A baumannii*.

Cependant plusieurs études rapportent une augmentation en résistance envers

cet antibiotique, allant de 3.1 à 60% selon les auteurs [97, 98].

En 1991 et dans un hôpital en Espagne, 100% des isolats d'*A baumannii* à partir du sang, étaient sensibles à l'imipénème. En 2000, cette sensibilité a dû diminuer de moitié [79].

Des études faites à l'HMIMV montrent une augmentation alarmante de la résistance à l'imipénème, elle a passé de 12.8% en 1998 à 23.8% en 2001 [101]. Mais le plus marquant, est l'augmentation frappante de la résistance allant de 31% en 2002 [109]. En 2010, le taux s'élève encore de 77,8% [108].

Une même augmentation a été enregistrée entre 2001 et 2004 à l'HSR, où le taux de résistance a passé de 30% à 62% [109].

En Tunisie, une étude à l'hôpital Tahar Sfar à Mahdia en 2006-2008 a révélé une résistance de 31% [87].

En Algérie, en 2003 l'imipénème reste la molécule la plus efficace avec un taux de résistance très faible de 3.4% [101].

En Grèce, entre 1996 et 2006, les unités de soins intensifs représentaient le plus grand réservoir des souches d'*A baumannii* multirésistantes, et la résistance à l'imipénème décrite, variait de salles de médecine en salles de chirurgie et même selon les régions de 0 à 91%, 8 à 71% et 5 à 71%, respectivement [102].

Les données du programme de surveillance antimicrobienne (SENTRY) durant la période 2001-2004 montrent une résistance à l'imipénème de 26% à l'Asie/pacifique et l'Europe, 14% à l'Amérique latine et 11% à l'Amérique du nord [103].

De 2002 à 2004, l'activité des carbapénèmes et d'autres molécules comparatives contre 226 souches d'*Acinetobacter spp* isolées dans le programme MYSTIC « Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection », a révélé un taux de sensibilité de 74,7% [104].

Une étude européenne de Brisse et al montre une sensibilité à l'imipénème qui varie avec la sensibilité à la sitafloxacine ; ainsi, les souches sensibles à cette

fluoroquinolone sont sensibles à l'imipenème dans 88% des cas, alors que les souches résistantes sont sensibles à l'imipenème dans 54% des cas [105].

L'évolution de la résistance à l'imipenème est probablement liée à la prescription empirique et non contrôlée de l'imipenème, des céphalosporines de troisième génération (CSG) et des fluoroquinolones.

En effet, la relation entre la pression exercée par l'utilisation des C3G et la sélection de souches d'*A baumannii* résistantes à l'imipenème, même lorsque ces céphalosporines sont utilisées pour le traitement d'autres espèces bactériennes, a été rapportée dans la littérature [100],

b .Ceftazidime:

Des résistances très élevées des souches d' *A baumannii* ont été signalées vis-à-vis cette molécule.

Une étude de la résistance d'*A baumannii* dans deux unités de soins intensifs néonatales à Gaza (Palestine) a révélé un taux de résistance: 70% [107].

En Tunisie à Mahdia [87] un taux de 55,2%, en Algérie [101] un taux de 62,4% ont été rapportés.

Toutefois, une étude de 12 ans (1993-2004) dans les unités de soins intensifs aux Etats-Unis chez *Acinetobacter* montre un taux de sensibilité de 77,2% à la ceftazidime [109].

Le programme MYSTIC en 2002-2004 a noté une résistance de 38,1% pour la ceftazidime [104], alors que le rapport SENTRY (2001-2004) a révélé une résistance correspondante à 48% et 68%, dans la région d'Asie-Pacifique et en Amérique latine [103].

Une étude tunisienne de Bouayad et al note une fluctuation de la résistance des 508 isolats d'*Acinetobacter* durant les 5 années de leur étude avec le minimum de résistance en 1998 (72,6%) et le maximum (97,4%) en 1999 [87], ce qui rejoint l'observation national d'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques ONERBA qui a constaté également une fluctuation de la résistance des souches d'*A baumannii* isolées

durant 7 années de surveillance entre 2000 et 2007 [85].

Alors que dans une autre étude tunisienne l'évolution de la résistance des souches d'*A baumannii* isolées durant la période d'étude à la ceftazidime a passé de 67,1% en 1992 à 98% en 2003 [89].

c. Ciprofloxaciné :

C'est une Fluoroquinolone de deuxième génération qui compte parmi les fluoroquinolones les plus bactéricides.

Des études marocaines rapportent des résistances très élevées à cet antibiotique: 96,70% à hôpital cheikh Zaid en 2006-2008 [107], 93% à HSR en 2001-2004 [83], 90% à l'hôpital Hassan II de Settat en 2004-2007 [73], 65,8% au CHU Ibn Roch de Casablanca en 2003-2005 [89], 51,76% à l'hôpital Ibn Sina en 2000-2002 [104].

Une résistance totale à cet antibiotique a été notée en Grèce en 2006 où le taux trouvé était de 98% [102].

L'étude américaine de Manikal et al, sur 233 souches d' *A baumannii* montre que la résistance de ce germe à cette molécule est de 77% [82]. Dans une autre étude américaine faite aux unités de soins intensifs entre 1995 et 2000 un taux de 57% a été révélé [7].

Le rapport SENTRY a montré une résistance élevée au ciprofloxaciné, elle est de 65% en Amérique latine, 61% en Europe, 46% en Amérique du nord et 45% en Asie/pacifique [103].

La perte d'activité des fluoroquinolones a été mise en évidence au cours du Programme MYSTIC, avec des rapports d'une diminution de 9% de l'activité de la ciprofloxaciné à *Acinetobacter spp* en Amérique du nord en 1999 à 2000 [104].

d.piperacilline/tazobactame :

L'étude faite en 2001 dans l'HMIMV montre une résistance de 52,7% [88], donc on note une augmentation de la résistance qui ne cesse de croître puisqu'elle atteint 81,5% en 2010 [101].

Plusieurs études rapportent des résistances très élevées vis-à-vis cette

association :

Une étude de 30 isolats d' *A baumannii* de 10 centres cliniques dans différents pays montre une résistance totale à cet antibiotique : 100% [105], un même résultat a été noté en Turquie dans six unités de soins intensifs où le taux trouvé a été de 95,5% [104].

Une étude américaine faite sur 1026 isolats d' *A baumannii* entre janvier 2004 et janvier 2006 montre une résistance de 82% [82], alors que dans une autre étude faite en New York en novembre 1997 sur 233 isolats d'*A baumannii* collectés à partir de 15 hôpitaux montre un taux de résistance de 75% [83].

En Grèce une étude a montré que la résistance à la Piperacilline / Tazobactame des isolats d' *A baumannii* provenant de patients hospitalisés dans les services médicaux et chirurgicaux est passée de 0% en 1996 à 83% en 2006, alors que pour les unités de soins intensifs le taux est passé de 84% en 2002 à 98% en 2006 [102].

e. Sulbactam :

Sulbactam est un inhibiteur de B-lactamase avec une activité intrinsèque contre de nombreuses souches d'*Acinetobacter*. Cette activité intrinsèque peut être due à la capacité de Sulbactam à inhiber les PLP. Le Sulbactam en monothérapie n'est pas conseillée pour les infections graves à *Acinetobacter*. Commercialement, le Sulbactam est disponible en combinaison avec un agent de B-lactamines (par exemple l'ampicilline) [68]. Quelques rapports des cas décrivent la réussite de Sulbactam, seul ou en combinaison avec l'ampicilline pour le traitement des infections à *Acinetobacter* [69, 70].

Une étude brésilienne a examiné l'efficacité clinique de la combinaison ampicilline-Sulbactam dans le traitement d' *A baumannii*, le taux d'amélioration ou de guérison était de 67,5% où la plupart des patients avaient des infections graves [69]. Dans une autre étude faite en France impliquant un modèle de pneumonie chez la souris causé par deux isolats différents d' *A baumannii*, le Sulbactam a été testé avec : l'imipenème, ticarcilline, acide clavulanique-ticarcilline et rifampicine, et dans des

combinaisons triple: ticarcilline-acide clavulanique-Sulbactam; β -lactamines-Sulbactam - rifampicine, ces associations ont abouti à une survie améliorée. Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation des combinaisons non classiques de β -lactamines, inhibiteurs de β -lactamase, et rifampicine doivent être envisagés au cours de traitement de la pneumonie nosocomiale due à *A baumannii* [71].

f. La tigécycline :

La tigécycline dérivée de minocyclines est efficace pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et les infections intra-abdominales.

En général, elle a démontré une bonne activité in vitro contre *A baumannii* multirésistant, mais il existe une controverse entourant l'utilisation de la tigécycline dans les bactériémies. Cela est dû à des concentrations sous-optimales de la tigécycline dans le sang à la dose actuellement recommandée [72]. Son utilisation n'est pas recommandée si une autre alternative est disponible.

En outre, il aurait pu être une synergie entre la tigécycline et d'autres antibiotiques. Un groupe en Italie a examiné l'activité in vitro de la tigécycline en association avec divers antibiotiques contre *A baumannii* multirésistant. Ils ont démontré in vitro la synergie de la tigécycline en combinaison avec la colistine, la lévofloxacine, l'amikacine et l'imipénème. Cette synergie n'a été observée que chez les souches non sensibles à la tigécycline. Selon les auteurs, d'autres études sont nécessaires pour clarifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la synergie entre la tigécycline et les autres antibiotiques [73].

g. Polymyxine :

Les polymyxines cationiques sont des polypeptides qui interagissent avec la couche de lipopolysaccharide des bactéries à Gram-négatif.

En raison de problèmes de toxicité, les Polymyxines ont été abandonnés au début des années 1980. Deux agents de cette classe sont actuellement disponibles pour l'usage clinique, à savoir polymyxine B et la colistine (polymyxine E). La colistine est disponible sous deux formes, le sulfate de colistine et le colistimethate de sodium, Ce dernier est une prodrogue non-active qui est utilisée par voie parentérale en raison de sa toxicité limitée [44].

Les premières études cliniques sur l'utilisation de la colistine par voie intraveineuse pour le traitement de divers types d'infections causées par *A baumannii* multirésistant, ont eu un bon résultat clinique, mais mieux le doute sur l'adéquation de la colistine en monothérapie [45]. Des réponses cliniques favorables ont également été associées à la colistine intraveineuse dans des séries de cas aux soins intensifs avec différents types d'infections, principalement les PNAVM causées par *A baumannii* multirésistant [46, 47].

La colistine peut être également administrée par voie respiratoire chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales. Plusieurs études ont rapporté des résultats cliniques favorables avec l'utilisation de la colistine aérosol avec la colistine par voie intraveineuse ou d'autres agents antimicrobiens parentéraux pour la pneumonie nosocomiale causée par *A baumannii* multirésistant [48, 49], notamment, dans quelques-uns des rares cas rapportés dans la littérature, l'administration de la colistine nébulisée comme le seul agent microbiologiquement actif contre les pneumonies nosocomiales à *A baumannii* a montré une efficacité clinique considérable [48]. Cette méthode de traitement pourrait servir comme option de dernier choix dans les cas où l'administration par voie systémique n'est pas réalisable.

La toxicité de la colistine dans de récentes études s'est avérée plus faible que

prévu [50]. Plusieurs études ont révélé que le taux de développement de néphrotoxicité chez les patients traités avec de la colistine est semblable à celle liée à d'autres antibiotiques [51]. La plupart des études non comparatives ont signalé un taux de toxicité rénale associée avec la thérapie de colistine entre 8% et 21% [46, 52, 53].

Dans une étude récente, le traitement prolongé par la colistine des patients atteints des infections nosocomiales n'a donné aucune toxicité grave [54]. Les patients souffrant déjà de dysfonctions rénaux semblent être plus sensibles aux effets indésirables néphrologiques [52].

Tableau - Présentations commerciales de la colistine (Colimycine®) et posologies recommandées par l'AMM, d'après [55]

| Colimycine® injectable | Colistiméthate sodique | IM | IV |
|---|--|---|---|
| | Flacon de 500 000UI (=40mg de colistiméthate= 16,6mg de colistine base) | 50 000 à 150 000UI/kg par jour deux ou trois injections IM ou perfusion lente | |
| | Flacon de 1 000 000 (=80mg de colistiméthate= 33,3mg de colistine base) | Insuffisance rénale | |
| | Solvant : solution isotonique de chlorure de sodium | Clairance de la créatinine (mL/minute) | Posologies conseillées |
| | | CI > 80 | 50 000UI/kg par jour |
| | | 80 > CI > 30 | 30 000UI/kg par jour |
| | | 30 > CI > 5 | 15 000UI/kg par jour |
| | | CI < 5 | 1 000 000UI tous les deux ou trois jours |
| | | Anurie | 1 000 000UI après chaque dialyse |
| Colimycine® comprimés | Sulfate de colistine | Adulte | Enfant de plus de 6 ans |
| | 1 500 000UI (soit 50mg de colistine base) par comprimé | 100 000 à 150 000UI/kg par jour (soit 1 comprimé par 10kg et par jour en trois ou quatre prises) | Posologie moyenne de 250 000UI/kg par jour, 1,5 MUI par 6kg et par jour en trois ou quatre prises |
| Colimycine® poudre et solvant pour inhalation | Colistiméthate sodique Flacon de 1 000 000UI (=80mg de colistiméthate= 33,3mg de colistine base) Solvant : solution isotonique de chlorure de sodium | 1 à 6 millions d'UI par jour, en une à trois prises. La durée de l'inhalation est environ 5 à 10min pour une inhalation de 1 MUI (solution reconstituée de 3ml) | |

En France, la colistine sulfate est disponible en comprimés de 1,5 M UI (Colimycine® 1,5 M UI) pour des indications de décontamination intestinale dans le cadre de schémas thérapeutiques de décontamination digestive sélective (DDS) essentiellement à la dose de 1,5 M UI, quatre à six fois par jour.

Le CMS est disponible en France (Colimycine® 1 M UI) sous deux formes de poudre de 1 M UI à reconstituer avec un solvant, l'une à visée parentérale et l'autre pour une administration par voie inhalée. La posologie parentérale est de 75 000 à 150 000 UI/kg par jour en deux à trois perfusions lentes d'une heure (sans dépasser 12 M UI/j). En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé d'adapter les posologies en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) :

ClCr supérieure à 30 ml/min : 75 000 à 150 000 UI/kg par jour, toutes les huit à 24 heures ;

ClCr 10–30 ml/min : 30 000 à 50 000 UI/kg, toutes les 12 à 18 heures ;

ClCr inférieure à 10 ml/min : 30 000 à 50 000 UI/kg, toutes les 18 à 24 heures.

En fait, plusieurs études concluent que ces doses supérieures aux doses recommandées permettent d'obtenir rapidement des taux sériques au-dessus du seuil de sensibilité [56,57, 58]. L'intervalle d'administration reste un débat. A partir d'études de pharmacocinétique clinique qui plaident en faveur d'une demi-vie longue et donc d'une administration par 12 heures [57] versus des études de bactéricidie et d'émergence d'hétérorésistance qui plaident en faveur d'intervalles plus courts de huit heures [59]. Afin de résoudre cette controverse, une étude évoque la possibilité d'une administration continue de colistiméthate à la dose de 480 mg/24 h après une dose de charge de 80 mg qui a été rapportée afin d'éviter une toxicité due à une utilisation prolongée dans des infections à *A. baumannii* sur matériel orthopédique [60].

La posologie par voie inhalée est de 1 à 2 M UI, deux à trois fois par jour par nébulisation pneumatique de cinq à dix minutes par flacon reconstitué de 3 ml. La nébulisation pneumatique est préférée car moins affectée par le débit d'aérosolisation mais chaque système de nébulisation possède des caractéristiques qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique [61,62,63, 64]. Il faut également prendre garde à l'incompatibilité de la solution de colistine avec le chlorure de benzalkoniumchlorure de benzalkonium utilisé comme conservateur de solutions à nébuliser de bêtamimétiques [65]. Des taux efficaces de colistine ayant été mesurés au-delà de 12 heures après une nébulisation de 2 M UI, il est probable que l'intervalle de 12 heures entre deux nébulisations soit adéquat [61].

Aucune donnée, ni étude en dehors de cas rapportés ne permet d'adopter un schéma thérapeutique clair dans les méningites ou ventriculites nosocomiales multirésistantes dont le profil rend nécessaire l'administration intrathécale ou intraventriculaire de colistine. Toutefois, les posologies recommandées de la solution injectable sont de 40 000 à 125 000 UI/j en intrathécale et de 125 à 250 000 UI/j en intraventriculaire. Cette dernière posologie est identique à celle rapportée avec succès par une équipe expérimentée qui l'avait toutefois associée à de la colistine par voie parentérale [66,67].

h .Rifampicine :

La rifampicine est généralement considérée comme un excellent antibiotique adapté pour les bactéries Gram-positives. Cependant, des études in vitro et des modèles expérimentaux des infections ont montré que c'est le seul antibiotique ayant un effet bactéricide contre *A baumannii* multirésistant.

Cependant, des taux de résistance très élevés ont été notés, une étude en Corée, de 43 isolats cliniques des souches d' *A baumannii* résistantes aux carbapénèmes a montré un taux de résistance de 95% [96], une autre étude américaine sur 233 isolats a révélé une résistance de 97% [82].

Il est bien documenté que lorsqu'elle est utilisée seule la rifampicine montre un développement rapide de la résistance, donc sa combinaison avec d'autres antibiotiques est nécessaire. Même si un effet additif de synergie a été observé pour les combinaisons de rifampicine avec divers agents tels que carbapénème, tigécycline, sulbactam/ampicilline, la combinaison la plus prometteuse est celle de rifampicine avec la colistine [55].

3. Modes de prescription:

Malgré le nombre important de familles d'antibiotiques et de molécules disponibles, le choix d'une antibiothérapie pour une infection nosocomiale reste restreint et les options sont limitées en raison de sa multirésistance, facteur d'échec thérapeutique.

Cette situation est évolutive et la publication fréquente de nouvelles enzymes inactivant les B-lactamines, notamment les carbapénèmes signe le pouvoir d'adaptation de ces bactéries aux antibiotiques [74].

Il est à noter qu'en dehors d' *A baumannii*, la plupart des autres espèces d'*Acinetobacter*, rarement pathogènes, sont moins souvent porteuses de mécanismes de résistance.

Dans ces limites, les choix thérapeutiques doivent être fondés sur des associations d'antibiotiques. Parmi les avantages de l'utilisation de la thérapie combinée est de parvenir à une synergie qui augmente l'activité des antibiotiques ; cette activité peut être significativement plus élevée par les deux antibiotiques combinés à celui prévu par la somme de chaque antibiotique. Elle permet également l'administration des doses plus faibles de chaque antibiotique pour diminuer leur toxicité.

Les combinaisons thérapeutiques utilisées comprennent la plupart du temps un

aminoside (l'amikacine et la tobramycine sont pharmacologiquement les mieux placées vis à vis d'Acinetobacter) associé à une carboxypénicilline (ticarcilline) ou un carbapénème (imipénème ou méropénème) encore souvent actif, ou une fluoroquinolone associée à l'Amikacine [75]. D'autres stratégies sont encore utilisées telles que Colistine + Rifampicine ou Imipénème + Sulbactam, ou encore Sulbactam + Rifampicine.

4. Nouveaux agents thérapeutiques : peptides

Une série de nouvelles molécules, y compris les produits naturels et les nouvelles substances chimiques de synthèse, sont constamment dépistés pour examiner leur activité contre *A baumannii*, des résultats variables ont été obtenus.

Le groupe le plus prometteur est celui des peptides :

- Le rBPI2 et cécropine PI : deux peptides cationiques antimicrobiens membrane active ont été utilisés pour inhiber la croissance d' *A baumannii*. Le rBPI2 est une forme recombinante du domaine N-terminal de la protéine humaine, son rôle est d'augmenter la perméabilité des protéines (bactéricide). Le cécropine est un peptide antibactérien. L'application de ces agents dans le traitement des infections graves à *Acinetobacter* dans la clinique n'est pas encore définie [76].
- Le cécropine A melittine : peptide hybride a été montré qu'il pourrait être une chimiothérapie alternative pour *Acinetobacter* spp résistant à la colistine [77].
- La buforin II : exerce une forte activité antimicrobienne, une amélioration du taux de survie, et enfin, réalise une réduction significative des endotoxines plasmatiques et les concentrations de cytokines. En outre, la synergie de la buforin II avec rifampicine a été observée. Il semble que la buforin augmente la perméabilité membranaire facilitant ainsi la pénétration des solutés hydrophobes

imperméables tels que la rifampicine [78].

- β -défensine 2 humaine (hpD2) : peptides cationiques et amphipathiques qui exercent un effet antibactérien, par création de pores ou par perturbation de la membrane cellulaire des organismes cibles, conduisant à la libération de leur contenu cellulaire, et finalement, la destruction de la cellule par osmose.

HpD2 est un peptide endogène du système immunitaire inné et peut-être moins toxique que d'autres molécules telles que la Polymyxine. En plus de leur activité antibactérienne orientée, les défensines ont le potentiel de neutraliser les endotoxines bactériennes par liaison directe et l'inactivation des lipopolysaccharides, empêchant ainsi la capacité des endotoxines à provoquer un choc. En outre, en raison de leur capacité à former des canaux dans les membranes lipidiques, les défensines facilitent la pénétration des médicaments hydrophiles.

L'inconvénient le plus important de hpD2 est que la concentration en sel affecte son effet bactéricide. Il a été démontré que 150 mM de chlorure de sodium est suffisante pour réduire l'effet bactéricide de hpD2 au moins 15 fois, ce qui indique que l'activité maximale de hpD2 ne peut être trouvée dans les sites du corps humain qu'avec une faible concentration en sel [78].

V. PREVENTION

1. Mesures préventives générales

a. Gestion de l'antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques conduit au risque de sélection de germes résistants, puis de diffusion épidémique de ces germes par transmission croisée. Ce phénomène est particulièrement aigu et visible dans les secteurs de réanimation qui pourront jouer le rôle de plaque tournante, de diffusion épidémique de ces bactéries [79].

Il est donc habituellement recommandé que les unités de réanimation se dotent de protocoles thérapeutiques définissant la nature et la durée des antibiothérapies probabilistes initiales en fonction de l'écologie locale et définissent l'utilisation des antibiotiques à spectre plus étroit, après obtention des informations microbiologiques nécessaires. La distinction entre colonisation et réelle infection mérite d'être établie au cas par cas afin de ne pas favoriser l'émergence de germes résistants par une antibiothérapie intempestive [80].

b. Mesures d'hygiène et d'organisation des soins

Compte tenu de l'importance de la diffusion clonale des souches d' *A baumannii* et de l'importance du manuportage dans le phénomène de dissémination, les méthodes de prévention s'appuyant sur les précautions de barrière sont tout à fait adaptées à cette bactérie. Elles comportent les recommandations habituelles d'isolement géographique et technique du patient infecté, l'utilisation de matériel à usage unique, le nettoyage fréquent de l'environnement du patient. Une prévention efficace doit aussi tenir compte des données de surveillance au long cours, de la prédominance éventuelle d' *A baumannii* dans l'unité de réanimation et de sa résistance aux antibiotiques utilisés dans le service [81].

Ø Maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives :

La maîtrise du risque infectieux lié aux procédures invasives passe bien évidemment par la détermination et surtout le strict respect des protocoles déterminant le choix des matériels, l'asepsie de mise en place et d'entretien. Chaque jour la question posée doit être la même : « ce dispositif (cathéter, sondes diverses), est-il indispensable au malade en regard d'un risque infectieux croissant ? » [80].

Ø L'isolement :

Le but de l'isolement en réanimation est essentiellement de s'opposer à la transmission croisée des germes, notamment les multirésistants, provenant d'un patient ou de son environnement. L'isolement protecteur s'avère indispensable pour protéger les patients immunodéprimés hospitalisés en réanimation [80].

Une organisation en chambre individuelle équipée de lavabo pour le lavage des mains est souhaitable tant pour des raisons de prévention que de confort des patients.

Ø L'hygiène des mains :

L'efficacité préventive du lavage des mains est clairement démontrée en réanimation, et ce geste constitue la mesure de base nécessaire [82].

L'observance médiocre du personnel médical et non médical au lavage traditionnel des mains, constamment rapportée dans les études depuis 20 ans, a conduit à réexaminer les techniques proposées ainsi que leur faisabilité dans le contexte réel des activités de soins. Il a alors été montré que compte tenu de la charge en soins des personnels, une amélioration de l'observance ne pourrait être obtenue qu'en proposant une technique d'hygiène des mains plus simple, plus rapide et plus accessible au lit du malade : la friction hydro-alcoolique. Cette technique présente par ailleurs l'avantage d'une meilleure efficacité et d'une meilleure tolérance cutanée que le lavage traditionnel des mains [83].

Le port de gants non stériles est particulièrement recommandé lors de la manipulation de toutes les sécrétions et liquides biologiques potentiellement infectieux (sang, selles, urines...). Ces gants à usage unique doivent être jetés après chaque geste contaminant et ne dispensent pas du lavage des mains [84,85].

Le port discontinu du masque est recommandé pour la réalisation des gestes aseptiques ainsi que pour les soins donnés aux patients en isolement protecteur ou en isolement septique, notamment contre les germes à transmission aérienne [80].

Les surblouses textiles ou les tabliers protecteurs à usage unique permettent d'éviter la contamination des vêtements lors de contact avec un patient infecté à germe multirésistant, notamment lors des soins de nursing ou de pansement.

2. Surveillance des bactéries multirésistantes [80,86] :

La surveillance des bactéries multirésistantes peut permettre de détecter l'apparition de cas groupés ,d'infections ou d'épidémies. Toutefois, cet objectif oblige une surveillance en temps réel qui est associée à une charge de travail lourde au quotidien et donc pose des problèmes de faisabilité. Ce qui explique qu'en pratique, c'est souvent le laboratoire de microbiologie qui alerte sur l'apparition de cas éventuellement groupés.

Tous les services de réanimation ne présentent pas la même écologie en matière de BMR. Il est donc recommandé avant d'établir un programme de surveillance de ces bactéries, de déterminer celles qui sont les plus prévalentes dans le service pour éviter de surveiller des événements rares, donc peu rentables au regard de la charge du travail. Une fois le choix, il peut être intéressant d'organiser un dépistage des malades porteurs à l'admission et des acquisitions dans le service en incluant les colonisations et les infections.

3. Contrôle des épidémies à A baumannii [17, 68] :

La gestion réussie d'une épidémie requière une coopération effective de tout le personnel concerné, l'éducation régulière et la révision fréquente des mesures de contrôle sont essentielles.

Quand la source ou le réservoir sont identifiés, l'épidémie sera contrôlée par l'éradication de ces derniers. Dans d'autre circonstances, différentes mesures peuvent être utilisées, comportant la fermeture de l'unité, cohorte des patients et du staff, hygiène stricte des mains, isolement total, désinfection de l'environnement, transférer tous les patients colonisés ou infectés et contrôle de l'antibiothérapie.

Une surveillance des cultures obtenues à partir des patients, du personnel soignant et de l'environnement peut aider à identifier les sources potentielles de l'épidémie, et à suggérer des mesures de contrôle spécifiques.

L'utilisation de différentes méthodes de typage peut aider à cerner les modes de transmission de l'A baumannii durant une épidémie, par la différenciation entre les souches sporadiques et les souches épidémiques.

Des études de cas peuvent être effectuées pour identifier les facteurs de risques potentiels de l'acquisition de souches épidémiques.

4. Vaccination [87] :

Le traitement des infections causées par A baumannii est devenu de plus en plus complexe en raison de l'émergence des souches hautement résistantes.

Le développement d'un vaccin pour A baumannii est compliqué par le fait qu'aucune protection des antigènes bactériens n'a été identifiée et le nombre limité de facteurs de virulence qui ont été caractérisés. Des cellules bactériennes inactivées et atténuées ont été utilisées pour le développement d'un certain nombre de vaccins en raison de leur capacité à stimuler les réponses immunitaires robustes et

protectrices.

En outre, des vaccins à base des cellules entières peuvent stimuler une réponse contre les antigènes multiples, ce qui peut être important pour assurer une protection contre une large gamme de souches d'une espèce bactérienne.

McConnell J et ses collègues ont démontré dans un modèle murin que la vaccination avec les cellules entières inactivées (CEI) peuvent représenter une stratégie viable pour la vaccination contre *A baumannii*. L'immunisation avec le vaccin CEI produit une forte réponse des anticorps, et a pu réduire la charge bactérienne de façon significative après l'infection et aussi les niveaux des cytokines pro-inflammatoires dans le sérum.

La réduction de l'expression des protéines de surface chez *A baumannii* multirésistant peut être problématique si ces antigènes sont la cible d'un vaccin composé d'une seule sous-unité protéiques, cependant la vaccination par les cellules entières inactivées produit des anticorps contre plusieurs antigènes bactériens ce qui peut être bénéfique dans la protection contre diverses souches d'*A baumannii* avec différentes compositions de protéines de surface.



*Matériels
&
Méthodes*

C'est une étude rétrospective, menée sur une période de 36 mois allant de janvier 2009 au décembre 2011, ayant porté sur 312 patients qui ont présenté une IN due à *A baumannii* au cours de leur hospitalisation dans les 3 services de réanimation du CHU HASSAN II de Fès, Réanimation polyvalente A1(neurotraumatologie, CCV, pneumologie, ORL...), Réanimation polyvalente A4(viscérale, vasculaire, urologie, médecine interne, gastrologie...) et Réanimation mère enfant.

L'analyse statistique des données est réalisé avec le logiciel EPI INFO .

a. Critère d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous les malades hospitalisés pendant plus de 48 heures.

b. Critères d'exclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude, les malades dont la durée d'hospitalisation a été inférieure à 48 heures et les malades non hospitalisés.

Une fiche d'exploitation a été conçue pour relever les principales données :

1. Données épidémiologiques :

Ø Caractéristiques des patients :

§ Age

§ Sexe

§ Antécédents médicaux et chirurgicaux

§ Service d'origine

§ Durée d'hospitalisation

Ø Incidence des infections nosocomiales à *A. baumani*

Ø Gestes réalisés en réanimation

Ø Ecologie bactérienne :

§ Sensibilité

§ Résistance

Ø Traitement antibiotique donné :

§ Probabiliste

§ Traitement non probabiliste

§ Durée du traitement

Ø Evolution :

§ Favorable

§ Décès

2. Données biologiques :

Ø Ionogramme sanguin: natrémie, kaliémie, chlorémie, calcémie.

Ø Fonction rénale: urée, créatininémie.

Ø Numération Formule Sanguine;

Ø Bilan hépatique

Ø Bilan d'hémostase: Taux de Prothrombine, Temps de Céphaline Activée.

Ø Glycémie.

3. Données d'exposition aux dispositifs invasifs :

Ø Durée de la ventilation artificielle

Ø Durée du sondage vésical

Ø Durée du cathétérisme

Ø Durée du sondage naso-gastrique

4. Acquisition d'une infection nosocomiale à A. Baumannii :

Ø La date de survenue de l'infection nosocomiale.

Ø Le site de l'infection : pulmonaire, urinaire, bactériémie, cathéter...

Ø Les examens complémentaires réalisés pour diagnostiquer l'infection.

RESULTATS

I. ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRAL

1. Répartition d'A.baumannii selon l'âge :

La moyenne d'âge des malades était de 40.8 ans. Le taux d'IN à A.baumannii le plus élevé a été trouvé dans la tranche d'âge de 40-59 ans soit 36,54 %, contre 8% dans la tranche d'âge de 0 à 19 ans.

Tableau 1: Répartition d'A.baumannii selon l'âge

| Age | Nombre | % |
|-------|--------|-------|
| ≤19 | 25 | 8 |
| 20-39 | 106 | 33,97 |
| 40-59 | 114 | 36,54 |
| 60-79 | 55 | 17,63 |
| > 80 | 12 | 3,86 |
| Total | 312 | 100 |

2. Répartition d'A baumannii selon le sexe :

Tableau 2 : Répartition d'A baumannii selon le sexe.

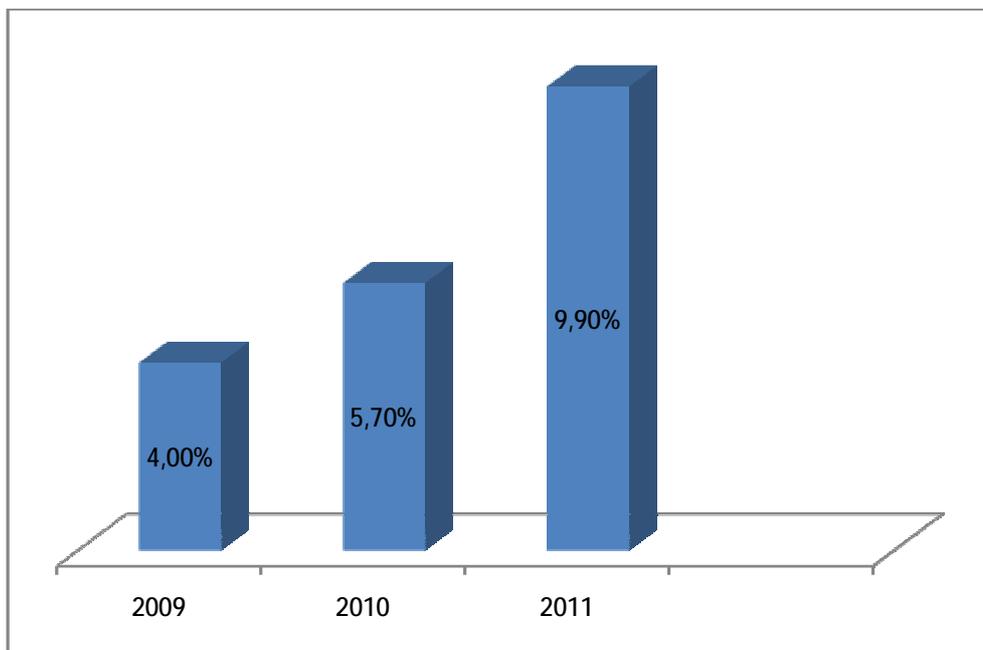
| Sexe | Nombre | % |
|----------|--------|-------|
| Masculin | 198 | 63,46 |
| Féminin | 114 | 36,54 |
| Total | 312 | 100 |

Le taux d'IN à A.baumannii était plus élevé chez les hommes soit 63,46% contre 36,54% chez les femmes.

3. Répartition d'A baumannii selon les années:

Tableau 3 : Répartition d'A baumannii selon les années

| ANNEE | Nombre de patients admis | Patients admis plus de 48H | Patients infectés par A.B | Pourcentage % |
|-------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| 2009 | 1709 | 1502 | 61 | 4 |
| 2010 | 2090 | 1645 | 94 | 5.7 |
| 2011 | 2050 | 1580 | 157 | 9.9 |



4. Répartition d'A baumannii selon les services de réanimation :

Tableau 4 : Répartition d'A baumannii selon les services

| Service | Nombre de patients admis | Patients admis plus de 48H | Patients infectés par A.B | Pourcentage % |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| Réanimation polyvalente A1 | 1874 | 1536 | 152 | 9.9 |
| Réanimation polyvalente A4 | 2132 | 1565 | 113 | 7.2 |
| Réanimation mère enfant | 1834 | 1626 | 47 | 2.9 |

5. Antécédents médicaux :

Tableau 5 : Répartition des patients en fonction des ATCDs médicaux

| | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|-------------------------|---------------|-----------------|
| Hypertension artérielle | 35 | 11,2 |
| Diabète | 83 | 26.6 |
| Cardiopathie | 6 | 1,92 |
| Asthme | 4 | 1,28 |

On constate bien que l'hypertension artérielle et le diabète sont les deux pathologies les plus présentes chez ces patients.

6. Gestes chirurgicaux :

Tableau 6 : Répartition des patients en fonction des gestes chirurgicaux pratiqués avant l'entrée en réanimation.

| Gestes chirurgicaux | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|------------------------|---------------|-----------------|
| Chirurgie digestive | 58 | 18,6 |
| Neurochirurgie | 46 | 14,7 |
| Chirurgie urologique | 11 | 3,5 |
| Chirurgie thoracique | 8 | 2,6 |
| Chirurgie vasculaire | 5 | 1,6 |
| Chirurgie ORL | 2 | 0,64 |
| Chirurgie orthopédique | 1 | 0,32 |

131 patients ont subi un acte chirurgical avant leur transfert en réanimation chirurgicale centrale soit 42% des cas. La chirurgie digestive est la plus pratiquée soit 18.6% des cas suivi de neurochirurgie dans 14,7%.

7. Service d'origine :

Tableau 7 : Taux d'IN à A.baumannii des malades hospitalisés Selon le mode d'entrée

| Service | Nombre | % |
|---------------------------|--------|-------|
| Transféré des Urgences | 152 | 48,72 |
| Transféré d'autre service | 29 | 9.28 |
| Postopératoire | 131 | 42 |
| Total | 312 | 100 |

La majorité des patients transférés proviennent du service d'accueil des urgences et représentent 48.72% des cas.

8. Diagnostic à l'admission :

Tableau 8 : Répartition des patients en fonction du diagnostic d'admission

| | Nombre | (%) |
|-----------------------------------|--------|------|
| Angiocholite | 12 | 3,8 |
| Pancréatite | 22 | 7 |
| Poly traumatisme | 30 | 9,6 |
| Etat de choc septique | 15 | 4,8 |
| Traumatisme crânien | 51 | 16.3 |
| Troubles métaboliques | 3 | 0,96 |
| Trouble de conscience | 10 | 3,2 |
| méningo-encéphalite | 17 | 5,4 |
| Hémorragie méningée | 10 | 3,2 |
| Traumatisme abdominale | 3 | 0,96 |
| AVC hémorragique | 11 | 3,5 |
| Péritonite | 27 | 8,7 |
| pneumectomie | 5 | 1,6 |
| Guillain barré | 7 | 2,2 |
| Oesogastrectomie totale | 2 | 0,6 |
| Anévrisme de l'aorte opérée | 2 | 0,6 |
| encéphalopathie hépatique | 9 | 2,9 |
| Tétanos | 8 | 2,6 |
| Cellulite de la face | 3 | 0,96 |
| Traumatisme thoracique | 26 | 8,3 |
| leptospirose | 14 | 4,5 |
| Intoxication au CO | 7 | 2,2 |
| Thrombophlébite cérébrale | 9 | 2,9 |
| Post op thymectomie | 3 | 0,96 |
| Pontage fémoro tibial | 2 | 0,6 |
| Intoxication aux organophosphorés | 4 | 1.66 |
| TOTAL | 312 | 100 |

Le tableau montre que la pathologie neurologique et la pathologie digestive sont les plus associées aux IN à A.baumannii.

9. Durée d'hospitalisation en réanimation :

La durée moyenne d'hospitalisation des malades ayant contractés l'Acinetobacter baumannii en réanimation était de 12.2 jours.

10. Délai d'apparition de l'infection nosocomiale :

Le délai moyen d'apparition de l'IN à A.baumannii était de 5,28 jours.

11. Score APACHE II :

Le score Apache II moyen était de 27.

II. INCIDENCE DES DISPOSITIFS INVASIFS UTILISES EN REANIMATION POLYVALENTE :

Tableau 9 : Différents types de dispositifs invasifs utilisés

| Dispositif invasif | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|--------------------------|---------------|-----------------|
| Cathéter veineux central | 286 | 91,7 |
| Sondage vésicale | 300 | 96 |
| Ventilation artificielle | 304 | 97.4 |
| Drain thoracique | 15 | 4.8 |
| Trachéotomie | 48 | 15.4 |

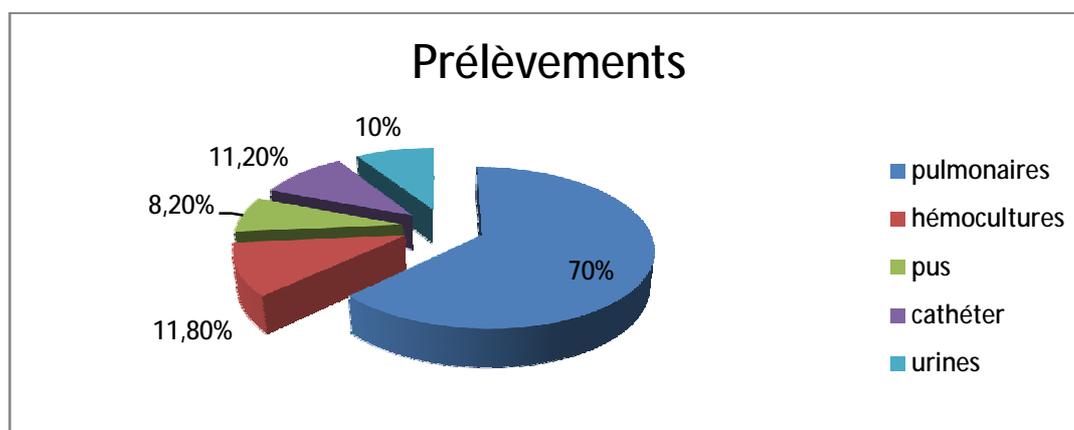
La durée moyenne du cathétérisme veineux central était de 7,1 jours, celle du sondage vésicale était de 4 jours, 5,2 jours pour la ventilation artificielle et 4,5 jours pour la sonde gastrique.

III. INCIDENCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES A A.BAUMANI :

1. En fonction du site :

Tableau 10 : Répartition d'A.baumani en fonction du site de prélèvement

| Prélèvements | Nombre | % |
|--------------|--------|------|
| Pulmonaire | 218 | 70 |
| Urinaire | 31 | 10 |
| Cathéter | 35 | 11,2 |
| Pus | 26 | 8,2 |
| Hémoculture | 37 | 11,8 |



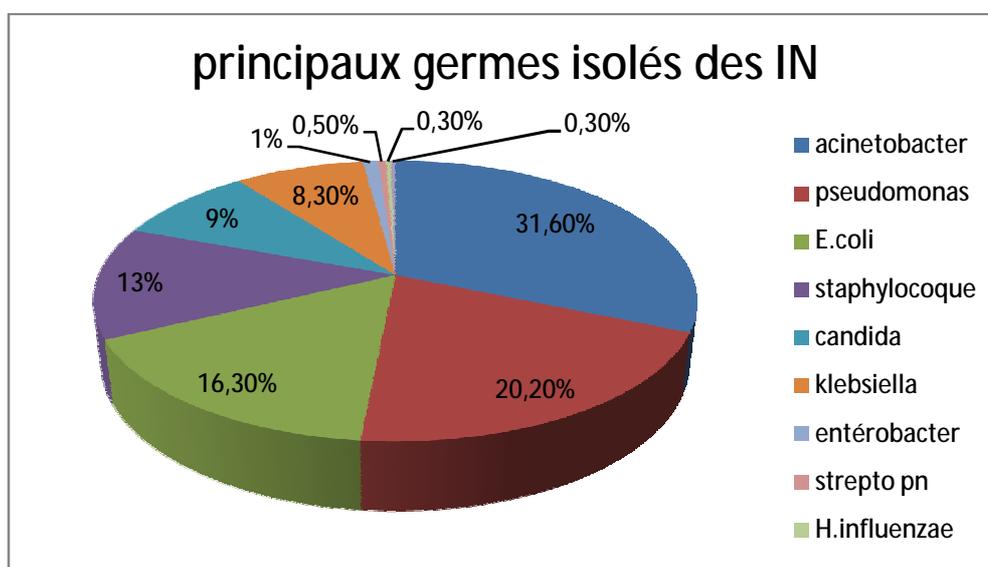
La localisation pulmonaire d'A.baumani est la plus fréquente des sites d'isolement avec un taux de 70%.

2. Répartition d'A.baumani parmi les germes isolés des IN :

On note une prédominance d'acinetobacter baumannii 31.6%, suivi d'entérobactéries (E.coli, klebsiella pneumoniae, enterobacter cloacae) 25.6% et pseudomonas aeruginosa 20.2%.

Tableau 11 : Les principaux germes isolés des IN

| Nom des germes | Nombre | Pourcentage(%) |
|-------------------------|--------|----------------|
| A.Baumani | 312 | 31.6 |
| Pseudomonas aeruginosa | 200 | 20,2 |
| E.coli | 161 | 16.3 |
| Staphylococcus aureus | 128 | 13 |
| Candida albicans | 89 | 9 |
| klebsiella pneumoniae | 82 | 8.3 |
| Enterobacter cloacae | 10 | 1 |
| streptocoque pneumoniae | 5 | 0.5 |
| H. influenzae | 3 | 0,3 |
| Proteus mirabilis | 2 | 0,2 |
| Proteus vulgaris | 1 | 0,1 |



3. Association des germes :

Dans notre étude, le caractère poly microbien est présent dans 30% des cas, alors que l'infection nosocomiale à A.baumannii seule se voit dans 70% des cas.

Tableau 12 : le polymicrobisme

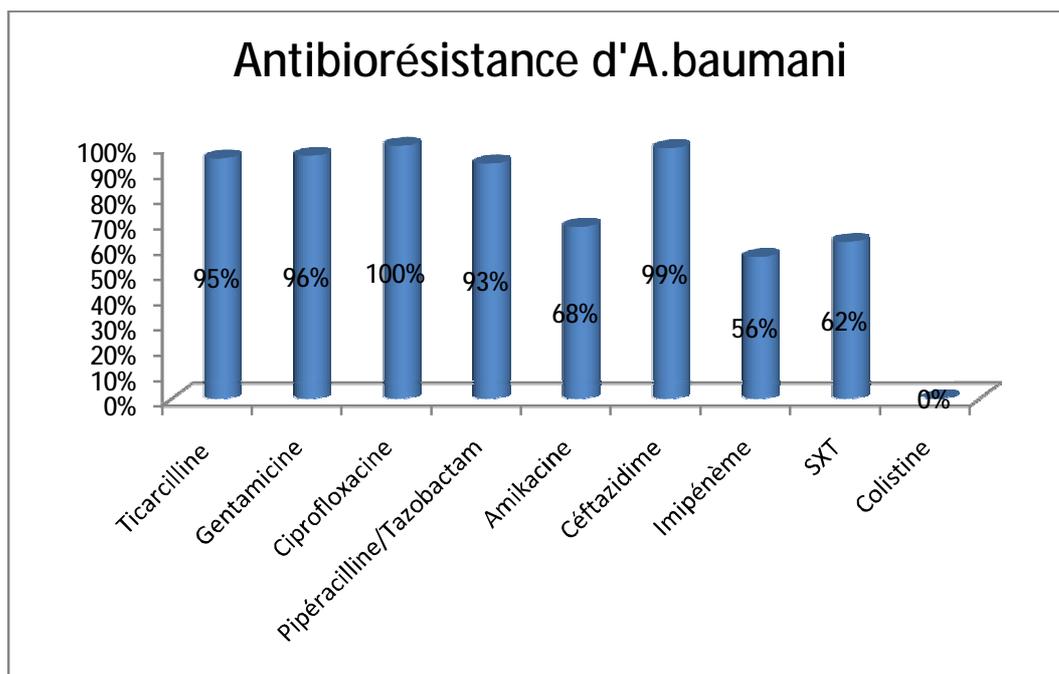
| Nombre d'association | Pourcentage (%) |
|--|-----------------|
| IN à l'A.baumani seul | 56 |
| IN à l'A.baumani+ un seul autre germe | 36 |
| IN à l'A.baumani + plusieurs autres germes | 8 |

4. Résistance d'A baumannii aux antibiotiques :

56% des souches étaient résistantes à l'IMIPENEM, la résistance à l'Amikacine était retrouvée dans 68% des cas, 62% des souches étaient résistantes au sulfaméthoxazole triméthoprime (SXT), 99% étaient résistantes à la céftazidime, 100% des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine et aucune souche n'est résistante à la colistine.

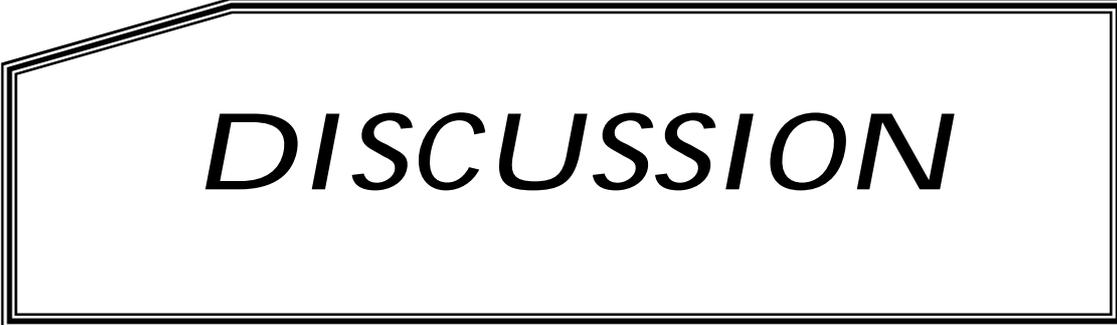
Tableau 13 : Antibiorésistance d'A.baumannii

| | Nombre | % |
|-------------------------------|--------|-----|
| Ticarcilline | 296 | 95 |
| Gentamicine | 300 | 96 |
| Ciprofloxacine | 311 | 100 |
| Piperacilline/Tazobactam | 290 | 93 |
| Amikacine | 212 | 68 |
| Céftazidime | 309 | 99 |
| Imipénème | 175 | 56 |
| Sulfaméthoxazole/Triméthoprim | 194 | 62 |
| Colistine | 0 | 0 |



IV- Mortalité :

Dans notre étude le taux de mortalité chez les patients ayant contractés une infection nosocomiale à A.baumani était de 66,5%.



DISCUSSION

L'*A.baumannii* est un bacille Gram-négatif non fermentaire présent dans l'environnement et commensal des muqueuses de l'homme. Depuis quelques années, ce germe est considéré comme un pathogène opportuniste responsable d'un taux croissant d'infection nosocomiale sévère [1]. Plusieurs épidémies dues à cette bactérie ont été répertoriées, touchant principalement les patients immunodéprimés, sous une antibiothérapie et exposés à des séjours prolongés [88]. La diffusion épidémique est attribuée à la transmission manuportée et à la survie prolongée du germe dans l'environnement hospitalier.

De nombreuses études ont rapportées la prédominance de ces infections dans des services de réanimation [1]. Les principaux facteurs de risque dans ces services reconnus dans la littérature sont : la ventilation assistée, l'antibiothérapie à large spectre, la durée de séjour prolongée, le cathétérisme artériel et la sévérité de la pathologie sous jacente [1]. Par ailleurs, le développement des techniques de réanimation et d'explorations invasives ont largement contribué à la recrudescence des infections à *A.baumani* dans ces services [1].

Notre étude objective cette prédominance d'isolement des souches d'*A.baumani* avec 31.6% suivi de *pseudomonas aeroginosa* 20.2% et *E. coli* 16.3%.

L'âge avancé est cité parmi les facteurs de risque dans l'acquisition d'infection respiratoire nosocomiale en réanimation.

On estime que la fréquence des PN dans la tranche d'âge de plus de 70 ans est 8 fois plus élevée que celle observée chez les patients âgés de 30 à 40 ans, en particulier, en cas de pathologies associées.

La grande vulnérabilité du sujet âgé aux infections broncho-pulmonaires s'explique par des facteurs associés généraux (vieillesse, comorbidités, dénutrition...) et locaux (altération du réflexe de la toux, trouble de la déglutition...)

Une étude rétrospective en Tunisie dans le service de réanimation médicale de 48 PNAVM à *A baumannii* entre 2005 et 2009, l'âge médian des patients était de 64 ans [89].

Dans notre série, l'âge moyen de patients est de 40,8 ans, ce qui est en concordance avec l'étude de Motaouakkil et ses collègues en service de réanimation médicale à l'hôpital Ibn Rochd, où un âge moyen de 48 ans a été noté [90].

Magnotti et al, dans leur étude américaine de 6 ans portée sur 100 isolats d' *A baumannii* a indiqué un âge moyen de 43 ans [91].

Des auteurs tels que Graven et coll. trouvent que le sexe masculin est un facteur de survenue des PNAVM [79].

Les auteurs américains ne trouvent pas que le sexe est un facteur de risque et que l'infection n'a pas de relation avec le sexe. [93],

Dans notre série, on note une prédominance des patients de sexe masculin représentant 63,46%, ce qui est en harmonie avec l'étude américaine de Magnotti avec son taux de 75% [94], l'étude du tunisien Trifi avec un taux de 68,75% [81], et l'étude de Motaouakkil avec 61,5% [103].

Dans les années 1970, les infections prédominantes à *A.baumani* étaient postopératoires et urinaires, actuellement elles sont supplantées par les infections respiratoires et les septicémies [1]. Dans l'étude de prévalence européenne EPIC, *A.baumani* était le septième agent responsable d'infections nosocomiales causant 10% des pneumonies et le taux de mortalité global dû à ces infections nosocomiales était de 35-54% [95]. Les prélèvements bronchiques constituent le site principal d'isolement des souches d'*A.baumani* dans les réanimations selon de nombreux auteurs [96].

Notre étude retrouve cette prédominance des prélèvements bronchiques 70%, ce qui peut être expliqué par l'implication majeur de la ventilation artificielle dans les infections broncho-pulmonaires à *A.baumannii* [1].

Le taux de mortalité attribué à la septicémie à *A.baumannii* atteint 34% et ses facteurs de risques sont : les traumatismes multiples, les brûlés graves, les tumeurs malignes, les dispositifs intravasculaires et les âges extrêmes [1].

Notre étude concorde avec ces données de la littérature.

Depuis quelques décennies, *A.baumannii* pose de grands problèmes thérapeutiques partout dans le monde, principalement dans les services de réanimation [88]. La capacité de survie dans des conditions rudimentaires, la résistance naturelle et la grande diversité des plasmides confèrent à la bactérie un grand potentiel d'acquisition des résistances, par ailleurs, l'utilisation croissante d'antibiotiques à large spectre sélectionne les souches multirésistantes [88]. La résistance touche de nombreuses classes d'antibiotiques : les bêtalactamines à large spectre, les aminosides et les fluoroquinolones [97,98].

La multirésistance a été décrite pour la première fois au Taiwan en 1998 et depuis, son incidence ne cesse de croître dans plusieurs pays [97].

La résistance aux céphalosporines de troisième génération dépasse les 50% dans plusieurs études [97,99]. Notre étude a trouvé un taux de résistance à la céftazidime de 99% ce qui est concordant avec Ben Romdhane et ses collègues dans une étude rétrospective (2003-2005) qui ont trouvés un taux de résistance de 100% à la céftazidime [100].

La résistance du germe aux carbapénèmes a augmenté de manière alarmante ces dernières décennies, l'usage abusif de cette classe d'antibiotique dans les services hospitaliers y a largement contribué. Cependant la résistance à l'imipénème est variable selon les auteurs, allant de 3.1 à 60% [97,98].

Notre étude objective une résistance très élevée à l'imipénème (56%) ce qui rejoint les études faites à l'HMIMV qui montrent une augmentation alarmante de la résistance à l'imipénème, elle a passé de 12.8% en 1998 à 77,8% En 2010 [101].

Les aminosides et les fluoroquinolones sont actuellement peu utilisés pour le traitement des infections nosocomiales à *A.baumani*. Selon les auteurs, la résistance à la gentamicine atteint les 100% et à la ciprofloxacine dépasse les 50% [97,98].

Notre série retrouve des taux de résistance très élevés pour ces deux classes d'antibiotiques, 96% pour la gentamicine et 100% pour la ciprofloxacine.

La multirésistance du germe a conduit au regain d'intérêt pour la colistine, un ancien antibiotique abandonné pour sa toxicité potentielle. Aucune résistance de l'*A.baumannii* à cet antibiotique n'a été retrouvée selon de nombreuses études [102]. C'est le cas aussi de notre série.

En Tunisie une étude rétrospective de 2003-2008 a noté une sensibilité de 100% [103].

Des résultats à titre égal ont été notés à l'HMIMV en 2010 : 3,7% de résistance [101], l'hôpital Ibn Sina 3,52% [104], HSR en 2001-2004 : 2% [105] et à Mahdia 4,6 % a été enregistré dans le service de réanimation [106].

L'étude de 30 isolats d' *A baumannii* de 10 cliniques de la région pacifique occidentale a montré une résistance de 3,3% [107].

Par contre, En Taiwan en 2006, une étude de 248 souches d'*A baumannii* a révélé une résistance très élevée à la colistine de 46,30% [108].

L'augmentation de l'usage de cette molécule pour le traitement des infections à souches multirésistantes d' *A baumannii* en monothérapie serait à l'origine de l'apparition de plus en plus de résistances hétérogènes à la colistine qui poseront un véritable problème dans un proche avenir [106].

la gravité et la fréquence de infections nosocomiales, font que celles-ci constituent désormais une priorité pour les autorités sanitaires de part le monde, qui ont conjugué leurs efforts depuis des années, afin de réduire la part évitable des infections nosocomiales, en mettant en place des structures spécialement dédiés à la lutte contre ces infections, surtout au niveau des établissements hospitaliers appelée comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) dont une au niveau du CHU de Fès. Leur Objectif général est d'améliorer la qualité des soins au niveau des hôpitaux publics et leur Objectif spécifique est de développer et

implanter dans les hôpitaux publics une stratégie de lutte contre les infections nosocomiales.

Les recommandations de la prise en charge et la prévention des infections liées aux entérobactéries productrices de carbapénèmases et aux entérocoques résistants aux glycopeptides, impliquent le dépistage digestif des souches productrices de carbapénèmases par écouvillonnage rectal ou prélèvement de selles et la mise en place de mesures de prévention complémentaires « contact » selon les dernières recommandations de la Société française d'hygiène hospitalière « Prévention de la transmission croisée : Précautions complémentaires contact », 2009 (<http://www.sfhh.net/>). Ces mesures doivent être réalisées dès l'admission du patient dans un service de soins. Elles peuvent être complétées de précautions complémentaires de type « gouttelettes » dès qu'on a connaissance d'une colonisation ou d'une infection respiratoire par une bactérie multirésistante aux antibiotiques. L'équipe opérationnelle d'hygiène doit être informée et intervenir dans tous les cas de patients transférés par rapatriement sanitaire. Quand des bactéries saprophytes multirésistantes aux antibiotiques, telles que *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, sont isolées sur les milieux de culture utilisés, il conviendra de mettre en œuvre des mesures de prise en charge et de prévention adaptées, habituelles de l'établissement. [110]

CONCLUSION

L'importance actuelle d'*Acinetobacter baumannii* tient à la capacité de dissémination de cette bactérie et son aptitude à développer des infections nosocomiales sévères dans les unités de soins intensifs. Sa virulence s'exerce avant tout sur des patients fragiles porteurs de matériels invasifs ou présentant un terrain d'immunodépression.

Actuellement, au Maroc comme ailleurs, *Acinetobacter baumannii* est devenu le germe le plus fréquemment isolé des PN selon plusieurs études, sa multirésistance à de nombreux antibiotiques et son retentissement en terme de morbidité, mortalité et augmentation de la durée de séjour en font un véritable problème de santé publique à plusieurs niveaux : pour le patient, pour la collectivité et pour les budgets de santé.

Le traitement actuel des infections à *Acinetobacter baumannii* est sujet de controverses, l'efficacité de l'imipénème est remise en cause vu l'émergence de souches de plus en plus résistantes. La colistine reste la molécule la plus efficace, ainsi l'association colistine + rifampicine a fait preuve d'une excellente activité synergique, décrite dans les essais in vitro et in vivo.

L'usage rigoureusement contrôlé de l'antibiothérapie associé à des mesures locales, constitue un substitut thérapeutique intéressant au traitement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* multirésistant.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
- [2] Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* : epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:687-93.
- [3] Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect control Hosp Epidemiol* 2003;24:284-95.
- [4] Guillou J et al. *Acinetobacter* et infections nosocomiales. *Presse Med* 2002 ; 31 : 651-6.
- [5] Feckeur Y, Thibault M. *Acinetobacter* : aspect bactériologique, habitat, pouvoir pathogène et sensibilité aux antibiotiques. *Feuillets de Biologie*. 1998. vol. XXXIX. N° 222 : 39-45.
- [6] Denis F, Poly MC. *Bactériologie médicale: technique usuelle*.
- [7] Berlau J, Aucken HM, Houang E, Pitt TL. Isolation of *Acinetobacter* spp. including *Acinetobacter baumannii* from vegetables: implications for hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 1999; 42 (3): 201-4.
- [8] Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, Cheng AF. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (1): 228-34.
- [9] LA Scola B, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* in human body louse. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (9): 1671-3.
- [10] Siegrist HH. *Acinetobacter* spp. Infections nosocomiales, épidémiologie et résistances aux antibiotiques. *Swiss NOSO* 2000; 7: 1.
- [11] Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernardts AT, Nemec A, Towner KJ. Towner Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and Other *Acinetobacter* spp. In faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (4): 329-32.

- [12] Zeana C, Larson E, Sahni J, et al. The epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infection control and hospital epidemiology* 2003; 24 (4): 275-9.
- [13] Joly-Guillou. *Acinetobacter Biologie clinique* [90-05-0005] 2004.
- [14] Guillou J ML. Les *Acinetobacter*. *Path biol* 1998; 46, n°4, 245-252.
- [15] Boukadida J. aspects écologiques et prophylaxie de l'infection nosocomiale à *Acinetobacter baumannii*. *La Tunisie Médicale* 2008 ; 78 (8-9): 480-3.
- [16] Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Rôle of hospital surfaces in the transmission of emerging health care associated pathogens: *Norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species*. *American Journal of Infection Control* 2010; 38 (5): 25-33
- [17] Fournier PE, Richet H. the epidemiology and control of *acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (5): 692-9.
- [18] Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* e *calcoaceticus* complex infection in the US military health care System associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (12): 1577-84.
- [19] Garrouste-Orgeas M, Marie O, Rouveau M et al. Secondary carriage with multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *klebsiela* in adult ICU population: relationship with nosocomial infections and mortality. *J Hosp Infect* 1996; 34 (4): 279-89.
- [20] Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, Kim YA, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J* 2005; 35 (10): 599-603.
- [21] Naas T, Bogaerts P, Bauraing C, Degheldre Y, Glupczynski Y, Nordmann P. Emergence of PER and VEB extended- spectrum p-lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58 (1) : 178-82.

- [22] Garca-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimnez-Jimnez FJ, Prez-Paredes C, Barrero-Almodvar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clinical infectious diseases* 2001, 33 (7): 939-46.
- [23] Donegan N, Blair R, Croxton M, Jones M, Pic-Aluas L. Active microbiologie surveillance for *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit during an outbreak period ; sensitivity and négative prédictive value. *American Journal of Infection Control* 2005; 33 (5): 183.
- [24] Guillou J. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (11): 868-73.
- [25] Blanchardière A, Dargère S, Verdon R. Infections à *Acinetobacter*, *Moraxella*, *Kingella* et *Eikenella*. *Maladies infectieuses* 2009 ; 8-017-F-20.
- [26] Deffquilly C, Gérard A, Berche P, Jambou P, Choutet P et al. Evaluation d'une stratégie thérapeutique utilisant l'association amoxicilline-acide clavulanique par voie veineuse avec relais oral dans .les pneumopathies précoces du patient sous ventilation artificielle. *Méd Mal Infect* 2001; 31(1): 7-13.
- [27] Poduch E, Lakshmi P. *Acinetobacter* Infections. *The Comprehensive Pharmacology Référence* 2007: 1-9.
- [28] Bergogne-Bérézin E. The increasing rôle of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3 (5): 440-4.
- [29] Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26 (12): 857-68.
- [30] Leung W, Chu C, Tsang K, et al. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006; 129(1): 102-9.
- [31] Chen HP, Chen TL, Lai CH et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38 (2): 127-36.

- [32] Lai SW, Ng KC, Liu CS et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: clinical features and antimicrobial susceptibilities of isolates. *Kaohsiung. J Med Sciences* 1999; 15 (7): 406-13.
- [33] Gaynes JR, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (6):848-54.
- [34] Krol V, Hamid HS, Cunha BA. Neurosurgically related nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis: report of two cases and literature review. *J Hosp Infect* 2009; 71(2): 176-80.
- [35] Kim M, Peleg AY, Lodise TP et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infectious Diseases* 2009; 9 (4): 245-55.
- [36] Zohoun A, Dao I, Karfo R, Essayagh T, Sekhsokh Y, Bousta M, El Hamzaoui S. Méningite nosocomiale postopératoire à *Acinetobacter baumannii* multirésistant en neurochirurgie : à propos d'un cas. *Pathol Biol* 2011; 29-31.
- [37] Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, et al. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45(4): 409-15.
- [38] Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex infection in the US Military health care System associated with military operations in Iraq. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44 (12): 1577-84.
- [39] Trottier V, Segura PG, Namias N, King D, Pizano LR, Schulman CI. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. *J Burn Care Res* 2007; 28 (2): 248-54.
- [40] Menon T, Shanmugasundaram S, Nandhakumar B, Nalina K, Balasubramaniam. Infective endocarditis due to *Acinetobacter baumannii* complex a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49 (4): 576-8.

- [41] Grotiuz G, Sirok A, Gadea P, Varela G, Schelotto F. Shiga toxin 2-producing *Acinetobacter haemolyticus* associated with a case of bloody diarrhea. *J clin Microbiol* 2006; 44 (10): 3838-41.
- [42] Allaouchiche B. Antibiothérapie des infections nosocomiales sévères: contre la monothérapie en traitement probabiliste. *Ann Fr Anesthe Réa* 2004 ; 23 (6) : 643-6.
- [43] Bochud PY, Glausser MP, Calandra T. International Sepsis Forum. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (Suppl): S33-48.
- [44] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (9): 1333-41.
- [45] Levin AS, Barone AA, Penco J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5): 1008-11.
- [46] Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (12): 1227-30.
- [47] Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(2): 115-21.
- [48] Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant Gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (1): 39-47.

- [49] Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-59.
- [50] Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10 (1): R27.
- [51] Fechkeur Y, Thibault M. Acinetobacter : aspect bactériologique, habitat, pouvoir pathogène et sensibilité aux antibiotiques. *Feuillets de Biologie*. 1998. vol. XXXIX. N° 222 : 39-45.
- [52] Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (2): 417-20.
- [53] Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (11): 1939-45.
- [54] Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogannis M, Tsaganos T, Dontas I, Koutoukas P, Baziaka F, Giamarellou H, Perrea D. Colistin offers prolonged survival in experimental infection by multidrug resistant acinetobacter baumannii: the significance of co-administration of rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (1): 51-5.
- [55] Martin C., Gouin F. Les polypeptides L'antibiothérapie en réanimation, aux urgences et en chirurgie Paris: Arnette (2000). 203-206
- [56] Martin C., Gouin F. Les polypeptides L'antibiothérapie en réanimation, aux urgences et en chirurgie Paris: Arnette (2000). 203-206

- [57] Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E., Papadomichelakis E., Antoniadou A., Tsangaropoulos S., et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria *Antimicrob Agents Chemother* 2009 ; 53 : 3430-3436 [cross-ref]
- [58] Markou N., Markantonis S.L., Dimitrakis E., Panidis D., Boutzouka E., Karatzas S., et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-uncontrolled study *Clin Ther* 2008 ; 30 : 143-151 [cross-ref]
- [59] Owen R.J., Li J., Nation R.L., Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 59 : 473-478 [cross-ref]
- [60] Michalopoulos A., Kasiakou S.K., Rosmarakis E.S., Falagas M.E. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin *J Infect Dis* 2005 ; 37 : 142-145 [cross-ref]
- [61] Ratjen F., Rietschel E., Kasel D., Schwiertz R., Starke K., Beier H., et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 306-311 [cross-ref]
- [62] Desai T.R., Tyrrell G.J., Ng T., Finlay W.H. In vitro evaluation of nebulization properties, antimicrobial activity, and regional airway surface liquid concentration of liposomal polymyxin B sulfate *Pharm Res* 2003 ; 20 : 442-447 [cross-ref]
- [63] Katz S.L., Ho S.L., Coates A.L. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis *Chest* 2001 ; 119 : 250-255 [cross-ref]

- [64] Weber A., Morlin G., Cohen M., Williams-Warren J., Ramsey B., Smith A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance *Pediatr Pulmonol* 1997 ; 23 : 249-260 [cross-ref]
- [65] Kamin W., Schwabe A., Kramer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physicochemical compatibility of drug solutions in nebulizers *J Cyst Fibros* 2006 ; 5 : 205-213 [cross-ref]
- [66] Falagas M.E., Bliziotis I.A., Tam V.H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence *Int J Antimicrob Agents* 2007 ; 29 : 9-25 [cross-ref]
- [67] Kasiakou S.K., Rafailidis P.I., Liaropoulos K., Falagas M.E. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin *J Infect* 2005 ; 50 : 348-352 [cross-ref]
- [68] Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46 (8): 1254-63.
- [69] Levin AS, Levy CE, Edison A, et al. Sévère nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 21 (1): 58-62.
- [70] Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *Journal of Hospital Infection*. 2003; 54 (1): 32-8.
- [71] Wolff M, Joly-Guillou M, Farinotti R, Carbon C. In vivo efficacies of combinations of β -lactams, β -lactamase inhibitors, and rifampicin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43(6), 1406-11.
- [72] Cordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63 (4): 775-80.

- [73] Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009; 8 (18): 1-10.
- [74] Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (6): 1085-91.
- [75] Bajaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin, alone and combined with amikacin, against *Acinetobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (5): 1073-6.
- [76] Ferez F, Hujer A, Hujer K, Decker B, Rather P, Bonomo R. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (10): 3471-84.
- [77] Rodriguez-Hernández MJ, Saugar J, Docobo-Pérez F, de la Torre BG, et al. Studies of the antimicrobial activity of cecropin A-melittin hybrid peptides in colistin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob J Chemother* 2006; 58 (1): 95-100.
- [78] Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011; 37 (2): 1
- [79] Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospital. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11 (4): 757-65.
- [80] Girou E. Comment diminuer en pratique les infections nosocomiales en réanimation ? *Réanimation* 2008; 17(Issue 3): 275-9.
- [81] Bayuga S, Zeana C, Sahni J, Della-Latta P, el-Sadr W, Larson E. Prevalence and antimicrobial patterns of hospital personnel and patients; the iceberg phenomenon again. *Heart Lung* 2002; 31 (5): 382-90.

- [82] C-CLIN PARIS-NORD. Hygiène des mains, Guide de bonnes pratiques. 3ème édition Décembre 2001 .<http://nosobase.univLyon1.fr/recommandations/Mains>. 02-9.
- [83] Gjrou E. Hygiène Des Mains Et Solutions Hydro-Alcooliques. Rev Francophone Laboratoires 2005; Issue 376 : 45-8.
- [84] Carlet AJ, et al. Les infections nosocomiales et leur prévention. Ellipses 1998; 119-51, 201-3.8, 360-72.
- [85] Le Heurt M, GomilabH, Rafaoui MJ. Nouveaux cahiers de l'infirmière. Hygiène N°5. Masson.
- [86] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health? International J Antimicrobial Agents 2008; 32 (2): 106-19.
- [87] McConnell MJ, Pachôn J. Active and passive immunization against Acinetobacter baumannii using an inactivated whole cell vaccine. Vaccine 2010, 29(1): 1-5.
- [88] Chastre J. Infections due to Acinetobacter baumannii in the ICU. Sem. Respir Crit Care Med 2003;24:69-77.
- [89] Sghaier W, Saidani M, Boutiba I, Ghozzi R, Kammoun A, Slim A. profil bactériologique des prélèvements respiratoires dans les unités de soins intensifs de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis. Revue Tunisienne d'Infectiologie 2010 ; 4 (1) : 31-2.
- [90] Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Benslama A. Pneumonies nosocomiales à acinetobacter baumannii multirésistant traitées par colistine et rifampicine. Ann Fr Anesth Réa 2006; 25 (5): 543-4.
- [91] Magnotti LJ, Croce MA, Zarzaur BL, Swanson JM, Wood GC, Weinberg JA, Fabian TC. Causative pathogen dictates optimal duration of antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients. Journal of the American College of Surgeons 2011; 212 (4): 476-84
- [92] Craven D, Steger KA et Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia state of the art and perspectives for the 1990 s. Am J Med 1991; 91 (3b): 448-38

- [93] Ghastre J. Pneumonie nosocomiale de diagnostic au traitement. Rev de Pneu Clin 2004 ; 60 (6): 5s19-5s28.
- [94] Magnotti LJ, Croce MA, Zarzaur BL, Swanson JM, Wood GC, Weinberg JA, Fabian TC. Causative pathogen dictâtes optimal duration of antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia in trauma patients. Journal of thé American Collège of Surgeons 2011; 212 (4): 476-84
- [95] Trifi A, Nasri R, Abdellatif S, Mahjoub K, Khedher S, Bouguerba A, Ben lakhal S. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Acinetobacter baumannii*: Etude rétrospective sur 48 patients de réanimation. Revue Tunisienne d'Infectiologie 2010; 4 (1): 31-2.
- [96] Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-44.
- [97] Appleman MD, Belzberg H, Citron D, Heseltine P, Berne T. In vitro activities of non-traditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. Antimicrobial agents and chemotherapy 2000;44(4):1035-40.
- [98] Chbani F, Zoughaghi L, Taouragt K, Aarab H, Benaouda A. *Acinetobacter baumannii* : épidémiologie et résistance aux antibiotiques. Prat 2004 ;14(2) :23-4.
- [99] Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Antimicrobial resistance surveillance : Vira study 2006. Enferm Infec Microbiol Clin 2006 ;24(10) :617-28.
- [100] Ling TK, Ying CM, Lee CC, Liu ZK. Comparison of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Shanghai and Hong kong. Med Princ Pract 2005;14(5):338-41.

- [101] Ben Romdhane K, Ghadhoun H, Mokline A, Belkhouja K, Chtourou S, Ben Khelil J, Besbes M. Place de la Colimycine intraveineuse dans le traitement des infections nosocomiales à BON multirésistants. Sessions posters / Réanimation 2006; 15 : S58-S255.
- [102] Mehdaoui S. Pneumopathie nosocomiale : facteurs de risque et antibiorésistance des bactéries isolées. Thèse de doctorat en pharmacie. Rabat 2010 ; N°89.
- [103] Jian L. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram negative bacteria . Int J Anti Agents 2005:25.
- [104] Koubâa M, Lahiani D, Marrakchi Ch, Hammami B, Maâloul I, Hammami A, Ben Jemâa M. Place de la Colistine dans le traitement des infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii*. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 (1): 32.
- [105] Alaoui A. *Acinetobacter baumannii* : épidémiologie et résistance aux antibiotiques de 284 souches isolées au laboratoire de microbiologie Ibn Sina entre 2000-2002. Thèse de doctorat en pharmacie à Rabat 2003 ; N°89.
- [106] Khairane I. Pneumopathie nosocomiale d'origine bactérienne en réanimation à propos de 265 PDP à HSR (2001-2004). Thèse de doctorat en pharmacie. Rabat 2005 ; N°10.
- [107] Ben Haj Khalifa A, Khedher M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées dans la région de Mahdia. Med Mal Infect 2009 ; 40 (2): 126-8.
- [108] Yau W, Owen RJ, Poudyal A, Bell JM, Turnidge JD, Yu HH. Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. J Infect 2009; 58 (2): 138-44.
- [109] Jang TN , Lee SH, Huang CH , Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. Journal of Hospital Infection 2009; 73 (2): 143-50.
- [110] Commission spécialisée Sécurité des patients : infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques Mai 2010.