

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

**ANNEE : 2010**

**THESE N°93**

**RECHERCHE DE CARBAPENEMASES CHEZ**  
***KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

***THESE***

*Présentée et soutenue publiquement le :.../.../.....*

**PAR**

**Mlle. ABDOU KARIMOU AÏCHATOU**

*Née le 21 Octobre 1983 à Maradi (Niger)*

**Pour l'Obtention du Doctorat d'Etat**  
**en Pharmacie**

**Mots Clés :** *Carbapénèmase - Klebsiella pneumoniae*

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

*Professeur agrégé de Microbiologie*

**PRESIDENT**

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

*Professeur agrégé de Microbiologie*

**RAPPORTEUR**

**Mr. H. AZENDOUR**

*Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation*

**Mme. MESSAOUDI**

*Professeur agrégé d'Hématologie*

**JUGES**

**Mme. SOUAD AZELMAT**

*Membre associé*



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

15. Pr. BENOMAR Said\* Anatomie Pathologique  
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
18. Pr. HAMMANI Ahmed\*  
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
20. Pr. SBIHI Ahmed  
21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali\*  
23. Pr. BENOMAR M'hammed  
24. Pr. BENSOUDA Mohamed  
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim  
27. Pr. JIDAL Bouchaib\*  
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
30. Pr. BALAFREJ Amina  
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad  
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil  
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
38. Pr. NAJI M'Barek \*  
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima  
41. Pr. BENS Aid Younes  
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
43. Pr. IHRAI Hssain \*  
44. Pr. IRAQI Ghali  
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali  
47. Pr. AMMAR Fanid  
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria  
49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq  
50. Pr. EL HAITEM Naïma  
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*  
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
58. Pr. DAFIRI Rachida  
59. Pr. FAIK Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine  
 61. Pr. HERMAS Mohamed  
 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
 66. Pr. AOUNI Mohamed  
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 70. Pr. CHAD Bouziane  
 71. Pr. CHKOFF Rachid  
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH  
 73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
 74. Pr. HACHIMI Mohamed  
 75. Pr. KHARBACH Aïcha  
 76. Pr. MANSOURI Fatima  
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 78. Pr. SEDRATI Omar\*  
 79. Pr. TAZI Saoud Anas  
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
 Chirurgicale  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pédiatrie  
 Médecine-Interne  
 Urologie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa  
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
 88. Pr. BENSOUDA Yahia  
 89. Pr. BERRAHO Amina  
 90. Pr. BEZZAD Rachid  
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 93. Pr. CHERRAH Yahia  
 94. Pr. CHOKAIRI Omar  
 95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 97. Pr. KHATTAB Mohamed  
 98. Pr. NEJMI Maati  
 99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
 103. Pr. BENOUDA Amina  
 104. Pr. BENSOUDA Adil  
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 107. Pr. CHAKIR Nouredine  
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 109. Pr. DAOUDI Rajae  
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 113. Pr. FELLAT Rokaya  
 114. Pr. GHAFIR Driss\*  
 115. Pr. JIDDANE Mohamed  
 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 117. Pr. TAGHY Ahmed  
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

**Mars 1994**

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
 120. Pr. AL BAROUDI Saad  
 121. Pr. ARJI Moha\*  
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 124. Pr. BENJELLOUN Samir  
 125. Pr. BENRAIS Nozha  
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
 127. Pr. CAOUI Malika  
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
 130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 136. Pr. ESSAKALI Malika  
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 138. Pr. HADRI Larbi\*  
 139. Pr. HDA Ali\*  
 140. Pr. HASSAM Badredine  
 141. Pr. IFRINE Lahssan  
 142. Pr. JELTHI Ahmed  
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
 146. Pr. OULBACHA Said  
 147. Pr. RHRAB Brahim

Ophthalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophthalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Pédiatrie  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métabolique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
 149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 151. Pr. ABDELHAK M'barek  
 152. Pr. BELAIDI Halima  
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 157. Pr. CHAMI Ilham  
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 159. Pr. EL ABBADI Najia  
 160. Pr. HANINE Ahmed\*  
 161. Pr. JALIL Abdelouahed  
 162. Pr. LAKHDAR Amina

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Traumatologie -Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophthalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique

163. Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
167. Pr. BARGACH Samir  
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
171. Pr. CHAARI Jilali\*  
172. Pr. DIMOU M'barek\*  
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*  
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes  
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
176. Pr. FERHATI Driss  
177. Pr. HASSOUNI Fadil  
178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
182. Pr. BENOMAR ALI  
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
184. Pr. ER RIHANI Hassan  
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
186. Pr. KABBAJ Najat  
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*  
190. Pr. BELKACEM Rachid  
191. Pr. BELMAHI Amin  
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Noureddine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL

Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-physiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.R.L.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie

217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation

268. Pr. EL HASSANI Amine  
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
 270. Pr. EL KHADER Khalid  
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
 274. Pr. MANSOURI Aziz  
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Pédiatrie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
 280. Pr. AOUD Aicha  
 281. Pr. BALKHI Hicham\*  
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 284. Pr. BENAMAR Loubna  
 285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOUACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachid  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida  
328. Pr. AOURARH Aziz\*  
329. Pr. BAMOU Youssef \*  
330. Pr. BELGHITI Laila  
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
333. Pr. BENZEKRI Laila  
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
335. Pr. BERADY Samy\*  
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya  
338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
347. Pr. HADDOUR Leila  
348. Pr. HAJJI Zakia  
349. Pr. IKEN Ali  
350. Pr. ISMAEL Farid  
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
352. Pr. KRIOULE Yamina  
353. Pr. LAGHMARI Mina  
354. Pr. MABROUK Hfid\*  
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
359. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
360. Pr. RACHID Khalid \*  
361. Pr. RAISS Mohamed  
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
363. Pr. RHOU Hakima  
364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
365. Pr. SIAH Samir \*  
366. Pr. THIMOU Amal  
367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Gynécologie Obstétrique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro – Enterologie  
Médecine Interne  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
370. Pr. AMRANI Mariam  
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
375. Pr. BOULAADAS Malik  
376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
377. Pr. CHERRADI Nadia  
378. Pr. EL FENNI Jamal\*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Chimie Analytique  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie

379. Pr. EL HANCHI Zaki  
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
382. Pr. HACHI Hafid  
383. Pr. JABOURIK Fatima  
384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
385. Pr. KHABOUZE Samira  
386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
388. Pr. MOUGHIL Said  
389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
390. Pr. SAAADI Nozha  
391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
393. Pr. TIJAMI Fouad  
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUSI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

#### Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

- 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
- 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
- 436. Pr. DOGHMI Nawal
- 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
- 438. Pr. FELLAT Ibtissam
- 439. Pr. FAROUDY Mamoun
- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

#### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES** **PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



DEDICACES



## *A DIEU*

*« Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux*

*Louange à Allah, Seigneur de l'univers.*

*Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,*

*Maître du Jour de la rétribution.*

*C'est Toi [Seul] que nous adorons, et c'est Toi [Seul] dont nous implorons secours.*

*Guide-nous dans le droit chemin, le chemin de ceux que Tu as comblés de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés. »*

*Amine*





*A mes parents, frères et sœurs  
Mme Safia Abbas et Mr Abdou Karimou Oumarou  
Safia, Ramatou, Omar, Boubé, Ibou, Abdoul Rahim*

*Je vous dédis ce travaille qui est,  
Le fruit de tant d'effort et de sacrifice.*

*Les mots ne suffiront pas pour vous dire à quel point je vous aime.  
Vos encouragements et conseils m'ont été d'une aide précieuse.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite  
une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*





*A mon oncle et ma tante :  
Mr et Mme Soumana Abdou Maifada*

*Je ne saurai décrire ma joie d'avoir des parents formidables,  
Qui ont consacré leur vie à parfaire notre éducation avec  
Un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.  
Toujours aux aguets,  
Vous n'avez cessé de nous inculquer le sens du respect,  
De la responsabilité, de la persévérance, de la droiture et de la réussite.  
Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.  
Aucune dédicace ne saurait exprimer  
L'estime, le respect et l'amour que je vous porte.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite  
une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*





*A mes cousines,  
Rita, Nafi, Roukaya et Laila*

*Plus que des sœurs, vous avez été pleins de patience  
Et de dévouement envers moi.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude.*

*Voici le reflet de la bonne entente, et de l'aboutissement  
De tous vos efforts pour faire de moi ce que je suis.*

*Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement  
Des liens de la famille dans l'amour, le respect, l'humilité et le courage.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite  
une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*







*A mon oncle et ma tante :  
Mr et Mme Seyni Oumarou*

*Je vous remercie du fond du cœur et vous dédie ce travail.*

*Pour votre affection, vos prières, votre soutien et votre confiance en moi,  
Je vous en suis reconnaissante.*

*Votre présence a toujours été un réel réconfort et a suscité beaucoup d'espoir pour moi.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite  
une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*





*A mes oncles et tantes :*

*Feu Issa Oumarou et Mme Issa Oumarou*

*Mr Abdoulaye Oumarou et ses femmes*

*Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail.*

*Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon cœur.*

*Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*

*A tout le reste de la famille (oncles, tantes, cousins, cousines)*

*Vous resterez gravés dans mon cœur.*

*Que Dieu vous bénissent, qu'ils vous rendent au centuple tous vos bienfaits, je vous souhaite une longue vie pleine de santé, de bonheur et de satisfaction !*





*A mes amis (es), confrères, promotionnaires et anciens étudiants de la faculté de Pharmacie  
Merci de m'avoir soutenu pendant ces années d'étude.*

*Où que nous allions, nous resterons unis pour la vie.*

*Mon travail n'est que le reflet de la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous.*

*Que Dieu guide chacun de vos pas et vous donne la force d'exercer vos professions  
respectives avec dignité où que vous soyez.*

*A L'AMPER (Amicale des Médecins et Pharmaciens Etrangers à Rabat),  
A L'ANEM (Association des Nigériens étudiant au Maroc),  
A tous les Nigériens résidant au Maroc*

*Etre membre de ces associations m'a beaucoup appris. De la prise de décisions à la  
réalisation d'un projet, je n'ai cessé de découvrir d'autres capacités qui étaient enfouies en  
moi.*

*Partager mes connaissances, apprendre des autres n'est qu'un signe de solidarité*

*Aussi bien sur le plan scientifique qu'humanitaire.*

*Merci pour l'appui durant ces années d'étude au Maroc.*





**REMERCIEMENTS**



*A notre maître et président de thèse*

*Monsieur M. ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie*

*Chef du service de Microbiologie au CHU IBN SINA*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.  
Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

*Merci*





*A notre maître et rapporteur de thèse  
Madame le médecin-Colonel*

*Sakina AMARA EL HAMZAOUI*

*Professeur Agrégé en Microbiologie  
Chef du service de Microbiologie de l'H.M.I.M.V de Rabat*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour  
Votre investissement dans ce travail et Pour la confiance que  
Vous m'avez témoigné en me donnant ce sujet de thèse.*

*Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités  
humaines m'ont beaucoup marquée.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil  
Malgré vos obligations professionnelles.*

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que  
vous avez déployés et l'oreille attentive que vous m'avez accordés afin que ce travail puisse  
aboutir.*

*Pour tous ce que vous m'avez enseignés avec amour, patience et passion,  
Veuillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.  
Puisse Dieu vous le rendre autant*



*Merci*



*A notre Maître et membre du jury  
Monsieur le médecin-Colonel*

*Dr. H. AZENDOUR*

*Professeur agrégé d'Anesthésie et Réanimation  
Chef du service de Réanimation Chirurgicale de l'H.M.I.M.V de Rabat*

*C'est pour nous un honneur de vous avoir dans notre jury.  
Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger parmi notre jury de  
thèse*

*Permettez nous de vous exprimer notre respect.*



*Merci*



*A notre Maître et membre du jury  
Mme*

***Dr Souad AZELMAT.***

*Professeur assistant en Biologie moléculaire à la faculté des Sciences de Rabat*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger  
parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Permettez-nous de vous témoigner toute notre admiration  
Pour votre accueil sympathique.*

*Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respect et notre sincère reconnaissance.*

***Merci***







*A notre maître et juge*

**Mme. MESSAOUDI**

*Professeur agrégé en Hématologie  
Chef du service d'Hématologie de l'H.M.I.M.V de Rabat*

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger notre travail et c'est pour nous un honneur de  
vous avoir dans notre jury.  
Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.*

**Merci**





*A toute l'équipe du laboratoire de microbiologie et  
Les résidents en Biologie.*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour la bonne ambiance et de m'avoir facilité la tâche  
dans ce travail.*

*Veillez agréer mon profond respect et ma sincère reconnaissance pour vos enseignements et  
l'amitié que vous m'avez offerts.*

*A Gildas, Sirifi, Hadiza, Stefen, Frida, Adja, ainsi que tous ceux et celles qui m'ont aidé à  
la concrétisation de ce travail*

*Un grand merci pour m'avoir aidé à finaliser ce travail  
Puisse Dieu vous le rendre autant et vous bénisse !!!*



*Merci*

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMC :	amoxicilline + acide clavulanique ;
AMX :	amoxicilline ;
APB :	acide 3-amino-phényl boronique
ATM :	aztréonam ;
BCP :	bromocrésol pourpre
BLSE :	bêta-lactamases à spectre étendu
BMR :	bactérie multi résistante
CA-SFM :	Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CAZ :	ceftazidime ;
CF :	céfalotine ;
CHR :	chirurgie
CMI :	concentration minimale inhibitrice
Conc. :	concentration
CTT :	céfotétan ;
CTX :	céfotaxime ;
CTX-M :	Cefotaximase-Munich
CXM :	céfuroxime ;
EDTA :	acide éthylène diamine tétra-acétique
EDTA :	acide éthylène diamine tétra-acétique
ETP :	ertapénème
EXT :	externe

F : féminin

FEP : céfépime ;

FOX : céfoxitine ;

GBEA : Guide de Bonne Exécution des Analyses au laboratoire

GES: Guyana extended Spectrum

GR : Grèce

H : heure

H/F : homme/femme

HEMOC : hémoculture

HMIMV-R : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

IMI: imipénèmase

IMP : imipénème

IN : infection nosocomiale

IV : intraveineuse

Kp : *Klebsiella pneumoniae*

KPC : *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase

LCR : liquide céphalorachidien

M : masculin

MED : médecine

MH : Mueller Hinton

MOX : moxalactam ;

Nbre adm. /j : nombre d'administration par jour

NMC-A : non métallo carbapénèmase de classe A

OXA : oxacillinase

PBP : Protein binding penicilin

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

PDP : prélèvement distal protégé

PDP : Prélèvements Distaux Protégés

PIP : pipéracilline ;

PLP : protéines de liaison des pénicillines

PV : prélèvement vaginale

REA : réanimation

SHV : Sulfhydryl Variable

SME : Serratia marcescens enzyme

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TCC : ticarcilline + acide clavulanique

TIC : ticarcilline ;

TZP : pipéracilline + tazobactam ;

VIM : Verona imiPénémase

VP : Voges-Proskauer

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Klebsiella pneumoniae <b>A</b> : Coloration Gram, <b>B</b> : aspect des colonies sur Gélose lactosée au bromocrésol pourpre (BCP).....	9
<b>Figure 2</b> : Galerie Api20E / Klebsiella pneumoniae après 24 heures de culture à 37°C (Laboratoire de Microbiologie de l’Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	10
<b>Figure 3</b> : Structure chimique du noyau péname et carbapénème.....	12
<b>Figure 4</b> : Structure chimique de l’imipénème, l’ertapénème, le méropénème et le doripénème.....	13
<b>Figure 5</b> : Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae.....	17
<b>Figure 6</b> : Geographic distribution of KPC worldwide.....	23
<b>Figure 7</b> : Potentiation of carbapenems by APB in K. pneumoniae producing KPC-2.....	24
<b>Figure 8</b> : Une augmentation de diamètre $\geq 7$ mm identifie 100% les métallo bêta-lactamases.....	25
<b>Figure 9</b> : AntibioGramme en diffusion de la souche Klebsiella pneumoniae portant le gène blaKPC-2.....	27
<b>Figure 10</b> : Détermination des CMI aux carbapénèmes par E-test.....	27
<b>Figure 11</b> : Hodge Test.....	28
<b>Figure 12</b> : Colonies de Klebsiella pneumoniae (Laboratoire de Microbiologie de l’Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	32

<b>Figure 13 :</b> Galerie Api 20 E de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	32
<b>Figure 14 :</b> E-Test d'une souche de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	34
<b>Figure 15 :</b> Répartition des patients selon le sexe (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	38
<b>Figure 16 :</b> Provenance des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	39
<b>Figure 17 :</b> Répartition des souches selon les services (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	40
<b>Figure 18 :</b> Répartition des souches selon le type de prélèvement (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	41
<b>FIGURE 19:</b> Test de sensibilité de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (IMP et ETP) (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	44
<b>FIGURE 20 :</b> teste de Hodge (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	46

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Caractères bactériologiques et biochimiques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	9
<b>Tableau II</b> : Pharmacocinétique des Carbapénèmes.....	14
<b>Tableau III</b> : Spectre d'action des Carbapénèmes.....	15
<b>Tableau IV</b> : Classification des Carbapénèmases.....	20
<b>Tableau V</b> : Répartition des souches selon le phénotype de résistance et la provenance (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	42
<b>Tableau VI</b> : Tableau récapitulatif de la sensibilité de nos souches vis-à-vis de l'imipénème (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	43
<b>Tableau VII</b> : Tableau récapitulatif de la sensibilité de nos souches vis-à-vis de l'ertapénème (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	43
<b>Tableau VIII</b> : Caractéristiques et résultats des tests de sensibilité des 03 souches (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010).....	45



# SOMMAIRE

---

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
1. HISTORIQUE.....	5
2. <u>PARTIE THEORIQUE</u> .....	7
2.1. Généralités sur <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp <i>pneumoniae</i> .....	7
<b>2.1.1.</b> Taxonomie.....	7
<b>2.1.2.</b> Ecologie et épidémiologie.....	8
<b>2.1.3.</b> Pouvoir pathogène.....	8
<b>2.1.4.</b> Diagnostic microbiologique.....	8
<b>2.1.5.</b> Sensibilité aux antibiotiques .....	10
2.2. Les carbapénèmes.....	11
<b>2.2.1.</b> Structure chimique.....	12
<b>2.2.2.</b> Propriétés pharmacocinétiques.....	14
<b>2.2.3.</b> Mécanisme d'action et activité in vitro.....	14
<b>2.2.4.</b> Mécanisme de résistance.....	16
2.3. Les carbapénémases.....	17
<b>2.3.1.</b> Classification.....	18
<b>2.3.2.</b> Support génétique.....	21
<b>2.3.3.</b> Epidémiologie.....	21
<b>2.3.4.</b> Méthode de diagnostic.....	23
2.3.4.1. Méthodes phénotypiques.....	23
(i) Test à l'acide boronique.....	23
(ii) Test d'hydrolyse rapide (EDTA).....	24
(iii) Milieux chromogènes.....	25

(iv)    Antibiogramme, CMI.....	26
(v) Test de Hodge.....	27
2.3.4.2. Méthodes moléculaires.....	28
3. PARTIE PRATIQUE.....	30
3.1. Matériel et méthode.....	30
<b>3.1.1.</b> Type d'étude.....	30
<b>3.1.2.</b> Durée et lieu d'étude.....	30
<b>3.1.3.</b> Echantillon d'étude.....	30
<b>3.1.4.</b> Types de prélèvements.....	30
<b>3.1.5.</b> Critères d'exclusion.....	31
<b>3.1.6.</b> Méthodologie.....	31
<b>3.1.7.</b> Collecte des données.....	35
<b>3.1.8.</b> Analyse statistique.....	35
3.2. Résultats.....	37
<b>3.2.1.</b> Aspect épidémiologique.....	37
<b>3.2.2.</b> Origine des souches.....	38
<b>3.2.3.</b> Répartition des souches selon les services.....	39
<b>3.2.4.</b> Répartition des souches selon le type de prélèvement.....	40
<b>3.2.5.</b> Aspect bactériologique.....	41
4. DISCUSSION.....	49
CONCLUSION.....	54
ANNEXES.....	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	62

# INTRODUCTION

---

## **INTRODUCTION**

L'ère des antibiotiques a suscité l'espoir d'un monde sans bactéries pathogènes. Espoir vite déçu devant l'émergence de résistance bactérienne sans cesse croissante et faisant craindre le retour à l'ère pré antibiotique.

Cette résistance bactérienne est surtout nosocomiale en rapport avec la pression de sélection exercée par l'usage massif des antibiotiques et le support plasmidique favorisant une rapide et large diffusion. Elle touche de plus en plus les carbapénèmes qui représentent les molécules de choix pour le traitement des infections nosocomiales <sup>[1]</sup> avec pour corollaire un problème de réduction de l'arsenal thérapeutique.

Ces dernières années, de nombreux travaux rapportent l'isolement de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmases. Initialement décrite en Amérique, elle a diffusé très rapidement de part le monde : en Europe, au Moyen Orient et en Afrique <sup>[2]</sup>.

La lutte contre la résistance bactérienne en général et l'émergence des carbapénèmases en particulier, passe par la surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques, afin de détecter des indicateurs de carbapénèmases et d'établir des mesures de contrôle et de prévention.

Le principal objectif de cette étude est de rechercher l'existence de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmases à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (HMIMV-R).

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

\*Déterminer la fréquence de résistance des souches de *Klebsiella pneumoniae* vis-à-vis de l'imipénème et de l'ertapénème.

\*Etudier l'épidémiologie hospitalière des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmases.

Ce travail va s'articuler en deux parties :

Une première partie théorique qui sera consacrée aux généralités sur *Klebsiella pneumoniae*, les carbapénèmes et les carbapénèmases.

Une deuxième partie pratique qui sera consacrée à notre propre travail et portera sur la méthodologie, les résultats obtenus et leur analyse, la discussion et la conclusion.

# HISTORIQUE

---

## 5. HISTORIQUE

1976 : Découverte de la *Thiénamycine* produite par *Streptomyces cattleya* [3, 4, 5];

1977 : Première Autorisation de Mise sur le Marché pour l'*Imipénème* [3, 4];

1988 : 1<sup>er</sup> cas rapporté de résistance à l'imipénème

1984 : Apparition du *Méropénème* et son utilisation en Europe et en Amérique du Nord [3, 4];

1997 : 1<sup>er</sup> cas rapporté de résistance au méropénème

1989 : Première AMM de l'*Ertapénème* [4];

2003 : 1<sup>er</sup> cas rapporté de résistance à l'ertapénème

2007/2008 : Commercialisation du *Doripénème* (DORIBAX<sup>®</sup>) en Europe et au Japon [3, 4];



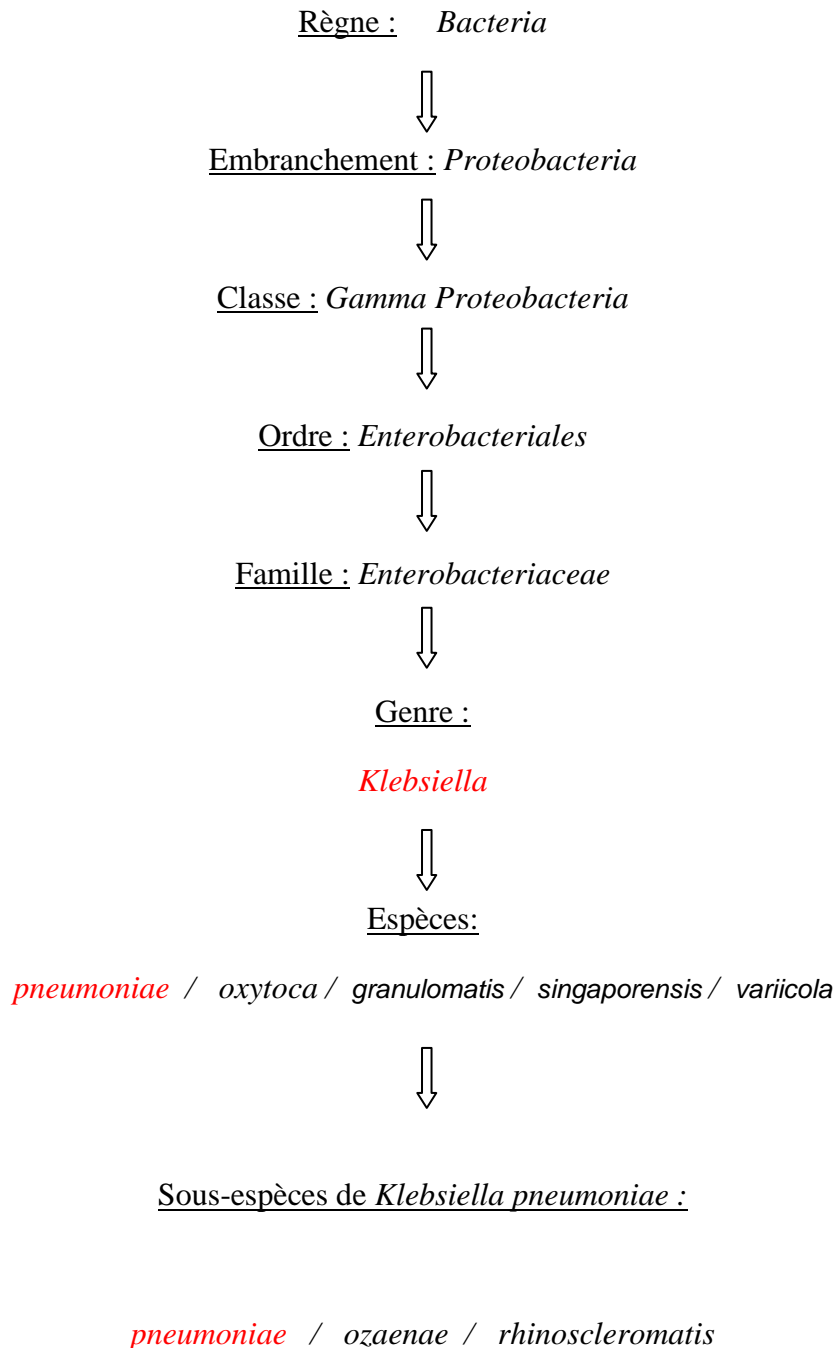
# PARTIE THEORIQUE

---

## 6. PARTIE THEORIQUE

### 6.1. Généralités sur *Klebsiella pneumoniae subsp pneumoniae*

#### 6.1.1. Taxonomie <sup>[6]</sup>



### **6.1.2. Ecologie et épidémiologie**

*Klebsiella pneumoniae* est une espèce isolée dans l'environnement à partir d'échantillons de sol, d'eaux de surface, d'eaux usées, de végétaux et de muqueuses des mammifères, en particulier la flore fécale.

Chez l'homme cette espèce est isolée des selles chez 30% des individus et dans certaines circonstances pathologiques communautaires et nosocomiales. Au cours des infections nosocomiales, le tube digestif des patients hospitalisés et les mains du personnel constituent les deux principales sources de contamination.

### **6.1.3. Pouvoir pathogène**

*Klebsiella pneumoniae* est responsable d'infections communautaires dont les infections broncho-pulmonaires et intra-abdominales. Elle est aussi isolée chez les diabétiques de mal perforant plantaire [7]. C'est surtout actuellement un agent d'infections nosocomiales [8], responsable d'infections urinaires sur sonde, de bactériémies, de pneumonies, d'infections de sites opératoires et d'infections néonatales.

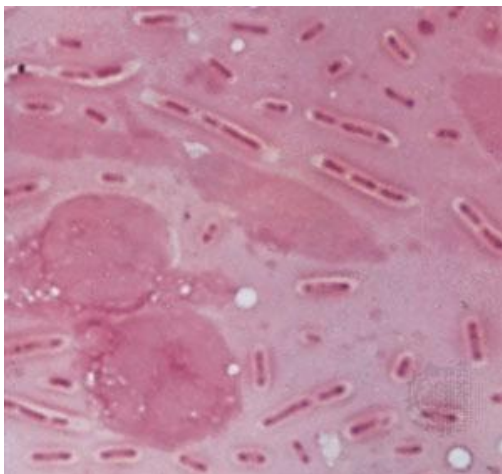
Les facteurs de pathogénicité comportent les adhésines, la résistance au pouvoir bactéricide du sérum, les antigènes capsulaires, les antigènes du lipopolysaccharide et les sidérophores.

### **6.1.4. Diagnostic microbiologique**

Les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont détectées à l'examen direct des prélèvements cliniques après coloration de Gram et apparaissent sous forme de bacilles Gram négatif. L'isolement est réalisé après 24 heures d'incubation sur milieux non sélectifs.

**Tableau I :** Caractères bactériologiques et biochimiques de *Klebsiella pneumoniae* <sup>[9]</sup>,

PRINCIPAUX CARACTERES	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
FORME ET GRAM	Bacille ; gram négatif non sporulé ( <i>figure. 1</i> )
MOBILITE	Immobile
MILIEUX DE CULTURE	Peu exigeant, se développe sur milieux usuels (ex : Gélrose lactosée au bromocrésol pourpre)
TEMPERATURE DE CROISSANCE	Entre 20 et 37°C,
METABOLISME	Aéro-anaérobie facultatif
ASPECT ET FORME DES COLONIES	Aspect muqueux, gluant, lisse et convexe ; couleur jaunâtre (sur milieu chromogène) ( <i>figure. 2</i> )
OXYDASE	-
CATALASE	+
GELATINASE	-
PRODUCTION DE GAZ	+

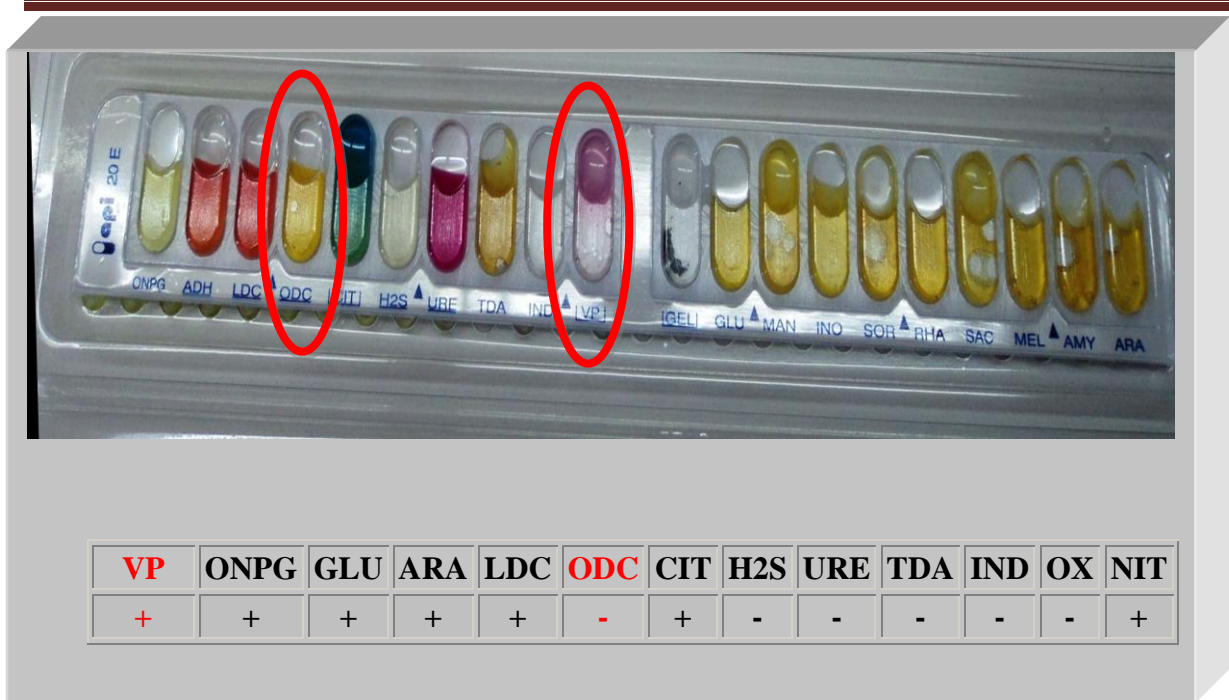


**A**



**B**

**Figure 1 :** *Klebsiella pneumoniae* **A :** Coloration Gram, **B :** aspect des colonies sur Gélrose lactosée au bromocrésol pourpre (BCP) <sup>[10,11]</sup>



**Figure 2 :** Galerie Api20E / *Klebsiella pneumoniae* après 24 heures de culture à 37°C (Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

### 6.1.5. Sensibilité aux antibiotiques

Les souches de *Klebsiella pneumoniae* sont naturellement sensibles à la colistine, aux quinolones, aux aminosides, aux furanes et à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprimine. En revanche, elles sont naturellement résistantes aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines du fait de la synthèse d'une pénicillinase chromosomique de type SHV-1(Sulphydryl Variable) inhibée par l'acide clavulanique.

Les souches isolées à l'hôpital (jusqu'à 40 pour cent des souches) peuvent acquérir un plasmide codant pour une bêta-lactamase à spectre étendu de type Sulphydryl Variable (SHV-5) et conférant une résistance à toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'imipénème et des céphamycines ou 7-alpha-méthoxy-céphalosporines (céfotétan, céfoxitine) [9]. Récemment des souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu résistantes à l'imipénème ont été décrites [12].

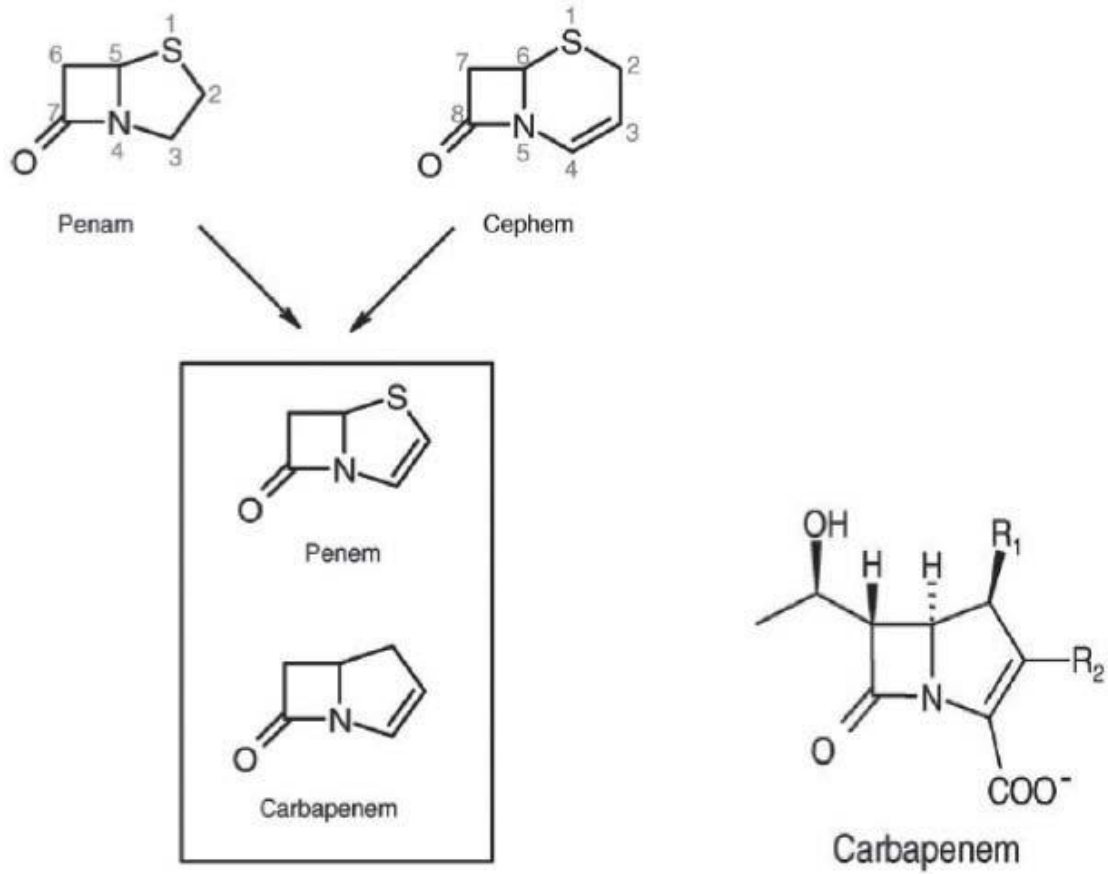
## **6.2. Les carbapénèmes**

L'extraordinaire succès des carbapénèmes vient de leur très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des bêta-lactamases. Ces propriétés expliquent que ces molécules ont rapidement joué un rôle de premier plan dans le traitement initial, généralement probabiliste, des infections nosocomiales sévères en réanimation.

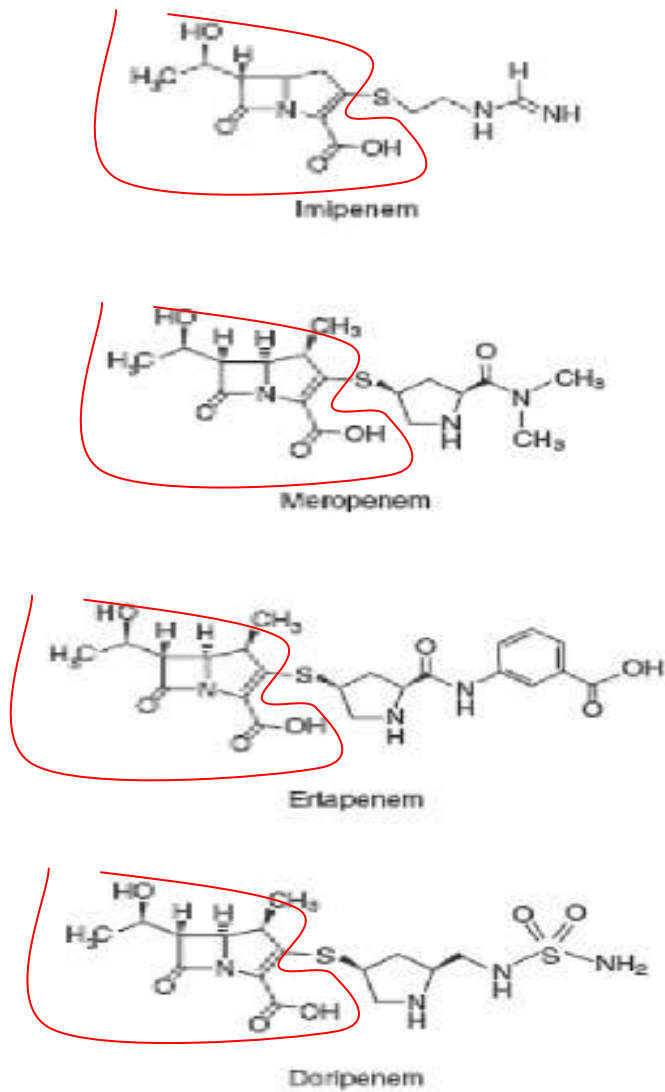
L'augmentation ces dernières années de l'incidence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ou de céphalosporinases de haut niveau a sans doute contribué à cet essor. C'est en 1976 que fut découverte la thiénamycine, produite par *Streptomyces cattleya*, un micro-organisme du sol dont est dérivé l'imipénème, l'ertapénème et le doripénème.

### 6.2.1. Structure chimique

Les carbapénèmes dérivent de la thiénamycine.



**Figure 3 :** Structure chimique du noyau pénème et carbapénème <sup>[13,14]</sup>.



**Figure 4 :** Structure chimique de l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème et le doripénème [13,14].



### 6.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Tableau II :** Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes [3].

PROPRIETES	IMPENEME	MEROPENEME	ERTAPENEME
<b>Demi-vie (h)</b>	1	1	3.8-4.4
<b>Nbre adm. /j</b>	3-4	3-4	1
<b>Pic sérique (µg/ml)</b>			
<b>0.5 g IV</b>	40	25-35	70-85
<b>1.0 g IV</b>	70	55	145-175
<b>% Liaison protéique</b>	15-25	< 20	85-94
<b>Voie d'élimination</b>	Rénale (20% actif)	Rénale (65-75% actif)	Rénale (40-45% actif)
<b>Conc. LCR (% conc. sérique)</b>	10-40	6-42	?

**H**= heure / **Nbre adm. /j** = nombre d'administration par jour / **IV**= intraveineuse  
**%** = pourcentage / **Conc.** = concentration / **LCR** =liquide céphalorachidien

### 6.2.3. Mécanisme d'action et activité in vitro

Les carbapénèmes agissent en liant les protéines de liaison des pénicillines (PLP) et plus spécifiquement la protéine de liaison des pénicillines de type 2 (PLP-2) et de type 3 (PLP-3) des bacilles gram négatif. Ces protéines jouent un rôle dans la synthèse du peptidoglycane responsable du maintien de la paroi cellulaire. En court-circuitant ce mécanisme, elles entraînent un défaut de la paroi cellulaire et il s'ensuit une lyse bactérienne.

Les carbapénèmes sont donc des agents plus forts que les pénicillines (inhibées par les bêta-lactamases). Ils possèdent une activité

bactéricide rapide sur les bacilles positif et les Gram négatif et cocci Gram positif, ainsi qu'une activité sur les bacilles Gram anaérobies (Tableau III).

Quant aux espèces suivantes, elles sont naturellement résistantes aux carbapénèmes : *Staphylocoque aureus méthicilline résistant* ; *Enterococcus faecium* ; *Corynebacterium* ; *Lactobacillus sp* ; *Stenotrophomonas maltophilia* ; *Aeromonas*.

**Tableau III** : Spectre d'action des carbapénèmes [4, 15,16]

FORME, AFFINITE TINCTORIALE ET METABOLISME	COCCI GRAM POSITIFS ET NEGATIFS	BACILLES GRAM NEGATIFS	ANAEROBIES
<b>Espèces bactériennes</b>	<i>Staphylocoques,</i> <i>Streptocoques,</i> <i>Entérocoques,</i> <i>Neisseria,</i> <i>Moraxella cattaharis</i>	<i>Entérobactéries,</i> <i>Haemophilus,</i> <i>Bacilles non fermentant tels Acinetobacter, Pseudomonas</i>	<i>Clostridium,</i> <i>Bacteroides,</i> <i>Fusobacterium</i>

Les carbapénèmes sont des molécules encore actives sur la plupart des bactéries. Pour mieux préserver cette efficacité, il convient de limiter leur prescription au strict nécessaire tout en respectant une posologie et une durée de traitement adéquates.

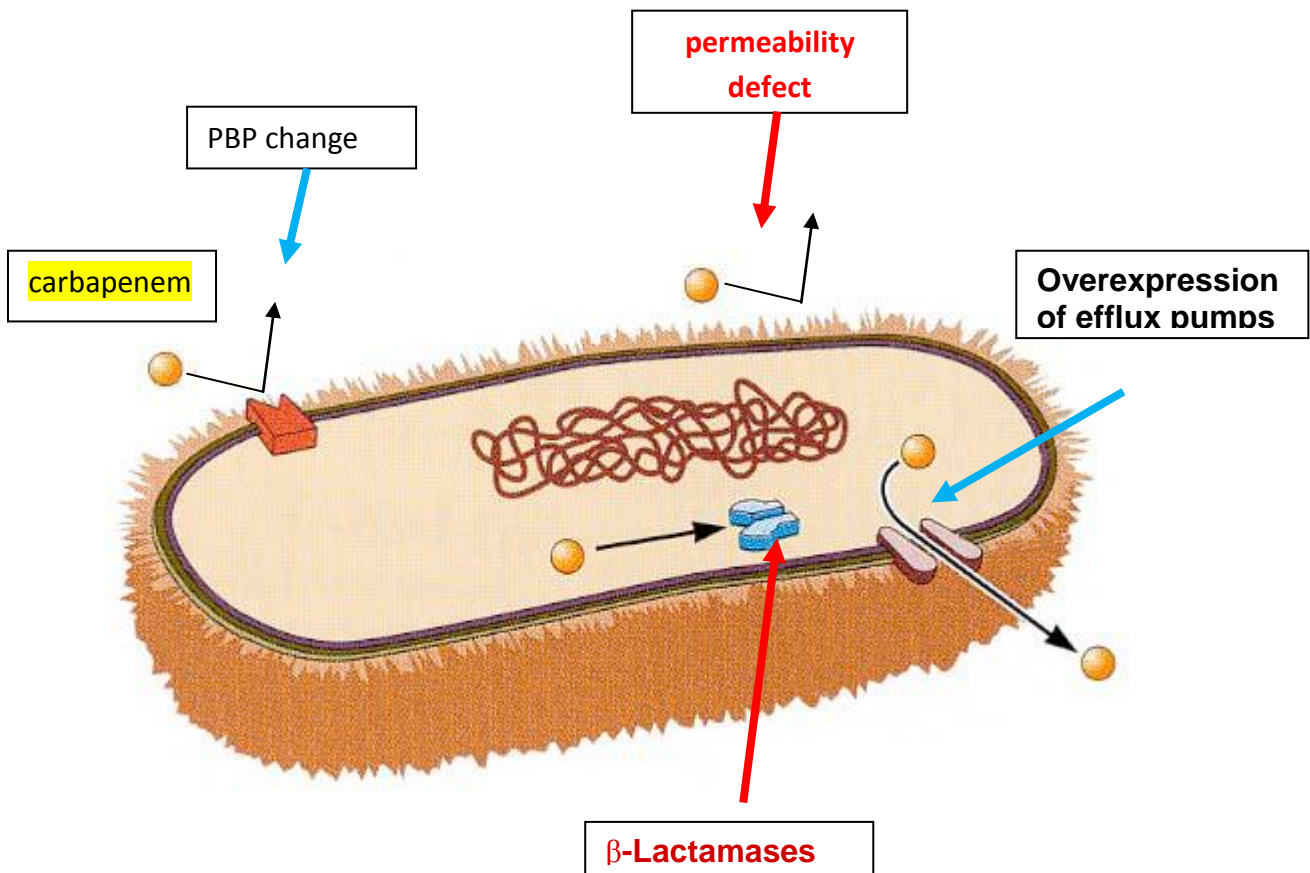
#### **6.2.4. Mécanismes de résistance**

Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes diffèrent selon les bactéries. Chez les entérobactéries, cette résistance est principalement due à deux mécanismes impliquant des bêta-lactamases (*figure 5*) :

- Le premier associe la production d'une céphalosporinase (chromosomique ou plasmidique) ou d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) à une diminution de perméabilité membranaire par perte ou altération de porines.

Ce mécanisme a été décrit il y a plus de vingt ans tout d'abord chez les *Enterobacter* puis dans d'autres espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement une céphalosporinase (*Serratia sp*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*) [17]. Plus récemment, des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en fait assez similaires, ont été décrits chez des espèces d'entérobactéries qui n'expriment pas naturellement de céphalosporinase (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*) [18,19]. Plusieurs études suggèrent que ces résistances sont réversibles du fait de l'instabilité de la modification de porines [17]. Une modification de ces porines entraînerait une limitation de croissance bactérienne liée à une moindre utilisation de substrats.

- Le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes : les carbapénèmases. Cette activité catalytique est liée à l'existence d'un pont disulfure au niveau du site de liaison des beta-lactamines. [20,21].



**Figure 5:** Carbapenem Resistance in *Enterobacteriaceae* <sup>[20]</sup>

PBP=Protein binding penicilin

### 6.2.5. Les carbapénèmases

Les facteurs de risque d'acquisition de carbapénèmases sont:

- les services de longue durée de séjour : réanimation, soins de suite,
- les dispositifs invasifs : sonde, cathéter et autres instruments,
- une antibiothérapie préalable : elle ne concerne pas seulement les carbapénèmes mais aussi les fluoroquinolones et les céphalosporines,

- les co-morbidités.

L'émergence et la dissémination d'entérobactéries, productrices de carbapénèmases dans différentes régions du monde, représentent une menace importante car elles sont essentiellement responsables d'infections systémiques nosocomiales. Par ailleurs, on distingue plusieurs types de carbapénèmases en fonction de l'activité de l'enzyme.

### **6.2.6. Classification**

La classification d'Ambler (*Tableau IV*) est basée sur la structure moléculaire de l'enzyme, la séquence des nucléotides et des acides aminés des carbapénèmases [22]. Les enzymes des classes A et D sont dites des enzymes à serines actives. Leur site actif nécessite le dit acide aminé pour l'hydrolyse des substrats [22], alors que les enzymes du groupe B (métallo  $\beta$ -lactamase) nécessitent l'ion zinc sur leur site actif.

- **Classe A**

Les carbapénèmases de classe A ont une activité qui est totalement ou partiellement inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam. Dans cette classe on distingue : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC), *Serratia marcescens* enzyme (SME), non métallo carbapénémase de classe A (NMC-A), imipénémase (IMI), Guyana extended spectrum (GES) [20,21]. Ces carbapénèmases possèdent une structure très similaire à la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) dont elles ne diffèrent que par de simples changements ponctuels d'acides aminés qui expliquent l'élargissement de leur spectre de substrat [20,21]. Parmi les carbapénèmases de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, sont celles de type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) [23]. Le plus souvent les souches qui produisent le type KPC expriment

également d'autres bêta-lactamases ( $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE), Sulfhydryl Variable (SHV), Cefotaximase-Munich (CTX-M)). [23]

- **Classe B**

Les carbapénèmases de la classe B hydrolysent fortement toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'**aztreonam**. Leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam. Dans de nombreux cas, les souches productrices de métallobêta-lactamase produisent aussi des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). [24]

- **Classe D**

La carbapénémase de classe D : oxacillinase (OXA), décrite tout d'abord chez *Klebsiella pneumoniae* [25], hydrolyse, par contre, beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolyse pas les **céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération**. Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. L'oxacillinase est souvent associée à d'autres bêta-lactamases, en particulier des bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), ce qui contribue à la multi résistance des souches [26,27]. En l'absence d'autres bêta-lactamases, les souches qui ne produisent que l'oxacillinase peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes [28].

**Tableau IV** : Classification des carbapénèmases [29]

Classification Ambler	Type Enzyme	Spectre d'activité	Germe(s)
A type sérine	<b>KPC</b>	Toutes les $\beta$ -lactamines	Entérobactéries <i>P. aeruginosa</i>
A type sérine	<b>SME</b>	Carbapénèmes et aztréoname mais pas C3G	<i>S.marcescens</i>
A type sérine	<b>NMC-A, IMI</b>	Carbapénèmes et aztréonam mais pas C3G	<i>Enterobacter spp.</i>
A type sérine	<b>GES</b>	Imipénème et C3G <i>Ps.</i>	<i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries
B métaallo- $\beta$ - lactamase	<b>IMP, VIM</b>	Toutes les $\beta$ -lactamines sauf aztréonam	Entérobactéries <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Acinetobacter spp</i>
D type sérine	<b>OXA</b>	Carbapénèmes (faible activité)	<i>Acinetobacter spp</i> (Entérobactéries)

**KPC** = *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase / **SME** = *Serratia marcescens* enzyme  
**NMC-A** = non métaallo carbapénèmase de classe A / **IMI, IMP** = imiPénémase  
**GES** = Guyana extended spectrum / **OXA** = Oxacillinase / **VIM** = Verona imiPénémase

Une étude menée en 2004 dans les hôpitaux de Brooklyn, New-York, a montré qu'aucune souche d'*Escherichia coli* ou d'*Enterobacter cloacae* ne possédaient le gène blaKPC, alors que 24 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient KPC positives. [30]

La première souche productrice de KPC-1 a été isolée en 1996 en Caroline du Sud [31]. Il s'agissait d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* résistante à toutes les bêta-lactamines. Cette première description a été rapidement suivie par la publication d'une autre variante KPC-2 [32]. Depuis, un nouveau séquençage du gène blaKPC-1 a révélé une parfaite homologie avec

blaKPC-2 [31] et sept autres variantes ont été rapportés (KPC-3 à KPC-9), se distinguant par au moins deux substitutions d'acides aminés.

### **6.2.7. Support génétique**

#### **□ Carbapénèmases à localisation chromosomique:**

. NMC-A (*Enterobacter cloacae*)

. IMI-1 (*Enterobacter cloacae*)

#### **□ Carbapénèmases à localisation plasmidique:**

. GES (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*)

. IMI (*Enterobacter asburiae*, *Enterobacter cloacae*)

. KPC (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, *Escherichia coli*)

La localisation plasmidique explique la diffusion de ces gènes entre les différentes espèces bactériennes.

### **6.2.8. Epidémiologie**

Les données épidémiologiques mondiales sur la fréquence des infections à *Klebsiella pneumoniae* producteurs de carbapénèmases sont éparées.

En Amérique, 38 % des souches de *Klebsiella pneumoniae* identifiées dans les hôpitaux de la ville de New-York (Etats-Unis) portent le gène blaKPC [33]. Ce gène est aussi présent sur le reste du territoire (Canada, Colombie, Brésil et Argentine) [34, 35, 36, 37,38].

La première épidémie de *Klebsiella pneumoniae* KPC décrite en dehors des Etats-Unis a été identifiée en Israël [39]. Une étude a montrée le lien génétique entre des souches KPC-3 isolées aux Etats-Unis et des souches isolées



en Israël, soulignant le rôle des transferts de patients et de voyageurs entre pays [40].

En France, la résistance aux carbapénèmes (imipénème) des souches de *Klebsiella pneumoniae* est inférieure à 1 % comme dans la plupart des pays européens, à l'exception de l'Italie (2 %, n=309), la Turquie (3 %, n=633), la Bosnie (3 %, n=36), Chypre (10 %, n=62) et la Grèce (37 %, n=1 074) (fig. 6) [23,41].

Au Maroc, une souche de *Klebsiella pneumoniae* producteur de carbapénémase type oxacillinase (OXA) a été isolée [42] confirmant la réalité de ce phénotype de résistance en milieu hospitalier.

Le taux de mortalité liée aux infections à *Klebsiella pneumoniae* de type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) est élevé et estimé entre 38-57 % en Israël et aux Etats-Unis [23,41]. En Grèce, ce taux de mortalité est rapporté comme plus faible (22-28 %) [41].

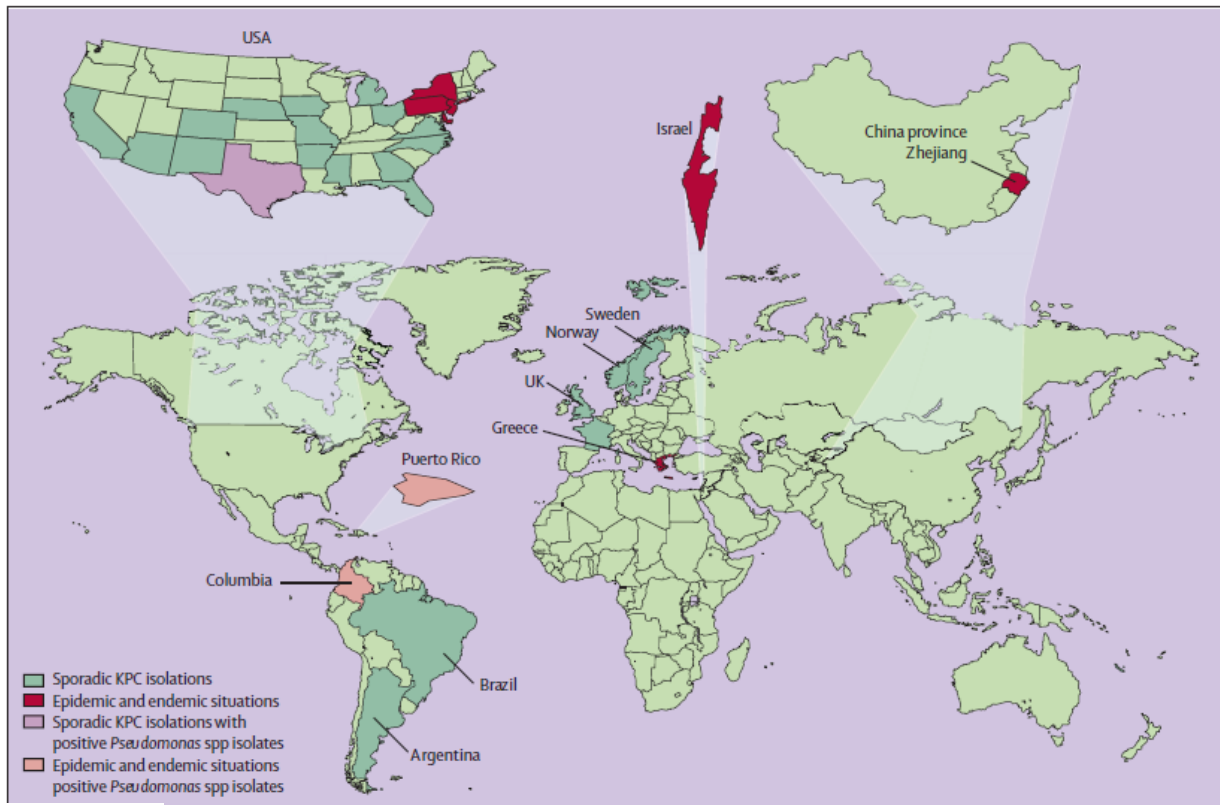


Figure 6 : distribution of KPC worldwide

[23]

## 6.2.9. Méthodes de diagnostic

### 6.2.9.1. Méthodes phénotypiques

#### (vi) Test à l'acide boronique

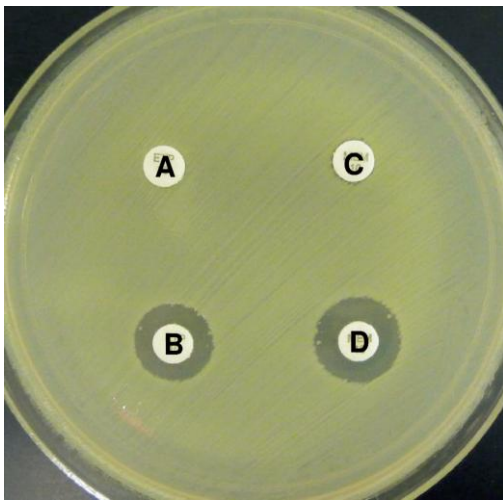
Les composés dérivés de l'acide boronique sont inhibiteurs de certaines bêta-lactamases. Un de ces dérivés, l'acide 3-amino-phényl boronique (APB) a été décrit comme inhibant également des enzymes de type KPC.

Dans un test décrit par Doi et al, les souches suspectes sont testées avec des disques d'imipénème, d'ertapénème et de méropénème pour étudier leur sensibilité [43].

Les mêmes antibiotiques sont testés avec des disques contenant également 300 mg d'APB. Une différence de 5 mm est considérée comme significative dans la mesure des diamètres autour des disques avec et sans acide 3-amino-phényl boronique (APB) (figure 7). Le test était positif pour toutes les souches

avec l'ertapénème et le méropénème mais seulement pour 60 % d'entre elles avec l'imipénème [43].

En utilisant cette méthode, les isolats d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmases ont pu être distingués des autres bêta-lactamases. Cependant les résultats obtenus par cette méthode sont parfois ambiguës lorsque les souches produisent également un grand nombre d'autre bêta-lactamases [44]. On note alors la nécessité d'explorer d'autres méthodes diagnostiques.



**Figure 7:** Potentiation of carbapenems by APB in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2<sup>[45]</sup>.

(A) Ertapenem (10 µg); (B) ertapenem plus APB (300 µg); (C) Meropenem (10 µg); (D) meropenem plus APB (300 µg).

### (vii) Test d'hydrolyse rapide (EDTA)

Cette méthode se base sur la possibilité qu'a l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) de complexer le zinc et par conséquent d'inhiber l'action de l'enzyme [46]. Un milieu Mueller Hinton (MH) est préalablementensemencé avec la souche à tester, deux disques d'antibiotiques (imipénème) sont déposés sur la gélose, l'un d'eux étant imprégné d'EDTA. Les modifications de la croissance de la souche au contact des différents disques sont observées et comparées (figure 8).

Cette technique constitue la meilleure méthode de dépistage pour la production de métallos bêta-lactamase [47,48]. On ne peut donc pas l'appliquer aux autres types de carbapénèmases.



**Figure 8 :** Une augmentation de diamètre  $\geq 7$  mm identifie 100% des métallos bêta-lactamases [47,48]

**IMP**= imipénème / **EDTA**= acide éthylène diamine tétra-acétique

### (viii) Milieux chromogènes

Une étude menée au cours d'une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* KPC-3 dans un hôpital israélien a évalué un nouveau milieu chromogène, CHROMagar KPC (CHROMagar, Paris, France) pour la détection du portage de bactéries productrices de KPC à partir d'écouvillons rectaux. La sensibilité et la spécificité étaient de 100 et de 98,4 %, respectivement, en comparaison à la PCR, et de 92,7 et 95,9 %, respectivement, par rapport à une détection sur milieu de MacConkey avec disque d'imipénème [49]. Ce milieu pourrait détecter toutes les souches résistantes aux carbapénèmes et en particulier celles qui sont résistantes à l'ertapénème mais sensibles à l'imipénème et au méropénème, tels que les souches produisant une BLSE et ayant un problème de perméabilité [50].

Les méthodes phénotypiques, qui peuvent être combinées entre elles, ont l'avantage d'être faciles à réaliser. En revanche, le délai du rendu des résultats

est de 48 heures. Elles permettent de mettre en évidence une résistance aux carbapénèmes sans en identifier précisément le mécanisme.

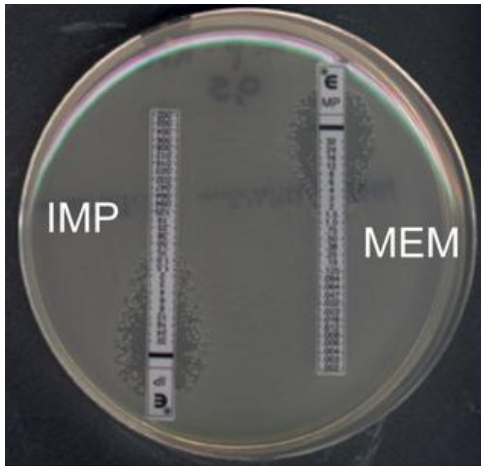
(ix) **Antibiogramme, CMI**

Le niveau de résistance aux carbapénèmes des souches productrices de carbapénèmases varie d'une souche à l'autre et le diamètre de l'imipénème est plus ou moins réduit (figure 9), pouvant même rester dans la zone de sensibilité [51]. L'ertapénème a été proposé comme étant la molécule la plus adaptée pour cette détection [52]. Cependant, l'ertapénème n'est pas le meilleur substrat de cette enzyme et la résistance observée est le plus souvent due à d'autres mécanismes associés comme l'imperméabilité. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) réalisées par la technique de l'E-test (figure 10) sont parfois difficiles à interpréter du fait de la présence de petites colonies dans la zone d'inhibition. Ce caractère hétérogène est particulièrement visible avec les souches de *Klebsiella pneumoniae*. Différents tests de confirmation ont ainsi été proposés pour améliorer la détection des souches productrices de carbapénèmases.



**Figure 9 :** Antibiogramme en diffusion de la souche *Klebsiella pneumoniae* portant le gène blaKPC-2 [53].

AMX : amoxicilline ; TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline ; TZP : pipéracilline + tazobactam ; CF : céfalotine ; CTT : céfotétan ; CXM : céfuroxime ; FOX : céfoxitine ; FEP : céfépime ; AMC : amoxicilline + acide clavulanique ; IMP : imipénème ; CTX : céfotaxime ; MOX : moxalactam ; CAZ : ceftazidime ; ATM : aztréonam ; TCC : ticarcilline + acide clavulanique



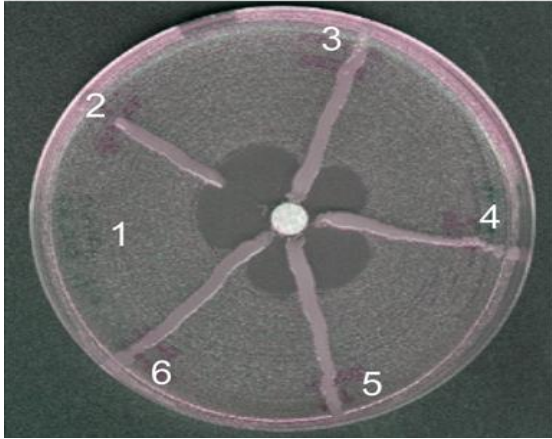
**Figure 10 :** Détermination des CMI aux carbapénèmes par E-test. Des petites colonies peuvent apparaître dans la zone d'inhibition rendant difficile la lecture de la CMI <sup>[53]</sup>

### (x) Test de Hodge

Le test de Hodge détecte la production de carbapénémase dans les isolats d'entérobactéries. <sup>[52]</sup>

Ce test se réalise comme suit : un disque d'imipénème est appliqué au centre d'une boîte de Mueller Hinton (MH) préalablement ensemencée avec une souche d'*Escherichia coli* sauvage (sensible aux carbapénèmes) afin d'obtenir une culture confluyente et un diamètre autour de l'imipénème. Les souches à tester sont appliquées sur la gélose sous forme de stries déposées à partir du disque d'imipénème jusqu'à la périphérie de la boîte. Après une nuit à 37° C, la déformation du diamètre à l'intersection entre une strie et la culture d'*Escherichia coli* signe la présence d'une hydrolyse des carbapénèmes par la souche testée (Figure.11) <sup>[54]</sup>.

Un test de Hodge positif indique que dans cet isolat il y a production d'une carbapénémase. Le test de Hodge est sensible et spécifique à 100% dans la détection des KPC <sup>[55]</sup>. Les limites de la méthode sont représentées par l'impossibilité de déterminer le gène codant pour la carbapénémase, d'où la nécessité d'utiliser des outils moléculaires. <sup>[52,54]</sup>



**Figure 11** : Hodge Test : [53,56]

1 : *Escherichia coli* sauvage;

2 : *Klebsiella pneumoniae* sauvage ;

3 : *Klebsiella pneumoniae* GR KPC-2 (Grèce)

4 : *Klebsiella pneumoniae* KPC-2 (Etats-Unis)

5: *Klebsiella pneumoniae* résistante aux carbapénèmes par modification de perméabilité ;

6 : *Enterobacter cloacae*

### 6.2.9.2. Méthodes moléculaires

La confirmation de la présence du gène codant pour la carbapénémase ne peut se faire actuellement que par l'utilisation d'outils moléculaires. En effet la technique de biologie moléculaire la plus aisée et à la portée des laboratoires de routine est décrit dans l'annexe 1.

# PARTIE PRATIQUE





## **7. PARTIE PRATIQUE**

### **7.1. Matériel et méthode**

#### **7.1.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective

#### **7.1.2. Durée et lieu d'étude**

Notre étude a été réalisée au Laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat de mai à octobre 2010.

#### **7.1.3. Echantillon d'étude**

Ont été incluses dans notre échantillon :

- Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* avec un phénotype de résistance BLSE préalablement isolées et conservées au souchier du laboratoire.
- Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au laboratoire durant la période d'étude, quelque soit leur phénotype de résistance.

#### **7.1.4. Types de prélèvements**

Tous les types de prélèvements d'où on a isolé les souches de *Klebsiella pneumoniae* à savoir :

- Les pus ;
- Les hémocultures ;
- Les urines ;
- Les prélèvements distaux protégés (PDP);
- Les prélèvements vaginaux ;

- Les crachats ;
- Les liquides de ponctions (Liquide pleural, liquide d'ascite, liquide d'aspiration bronchique, liquide céphalo-rachidien) ;
- Les matériaux tels les sondes urinaires, drains et cathéters ;

#### **7.1.5. Critères d'exclusion**

Toute souche redondante de *Klebsiella pneumoniae*.

Toute souche d'autres espèces bactériennes notamment les autres espèces du genre *Klebsiella*.

#### **7.1.6. Méthodologie**

Toutes les analyses réalisées seront conformes au Guide de Bonne Exécution des Analyses au laboratoire (GBEA) <sup>[62]</sup>.

La conduite pratique de notre travail au laboratoire s'est déroulée suivant les étapes ci-après :

##### **Etape 1 : contrôle de qualité**

Pour toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* récupérées du souchier et des diverses paillasse durant la période d'étude, elle a consisté en une vérification de l'identification de l'espèce et du phénotype de résistance. Nous avons réalisé successivement :

- une vérification de la viabilité et de la pureté des souches conservées au souchier
- un ensemencement sur milieu ordinaire (Gélose lactosée au bromocrésol pourpre)

- un examen macroscopique (morphologie des colonies : figure 13), un examen microscopique avec coloration de Gram (bacille à Gram négatif)
- une identification à l'aide des caractères biochimiques spécifiques d'espèce (Galerie Api 20 E) figure 14.

Une identification phénotypique par réalisation d'antibiogramme (liste des antibiotiques : voir annexe 2) par diffusion en milieu gélosé (phénotype BLSE ou phénotype sauvage) selon les recommandations du Comité d'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM).



**Figure 12 :** Colonies de *Klebsiella pneumoniae* (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)



**Figure 13 :** Galerie Api 20 E de *Klebsiella pneumoniae* (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

## **Étape 2 : Sensibilité à l'imipénème (IMP) et à l'ertapénème (ETP)**

Après la réalisation de l'antibiogramme, nous avons systématiquement testé la sensibilité aux carbapénèmes (imipénème et ertapénème) des souches de *Klebsiella pneumoniae* par utilisation de disques imprégnés d'antibiotiques selon les recommandations de la Société française de microbiologie.

Pour l'étude de la sensibilité aux carbapénèmes, nous avons considéré le diamètre d'inhibition de l'ertapénème qui a été proposé comme étant la molécule la plus adaptée pour cette détection [52].

Selon les recommandations du Comité d'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM), une souche de *Klebsiella pneumoniae* est résistante à l'ETP pour un diamètre d'inhibition inférieur à 26 mm (<26mm) et à l'IMP pour un diamètre d'inhibition inférieur à 17mm (<17mm).

Les souches résistantes ont été testées pour confirmation par détermination de leur concentration minimale inhibitrice (CMI) par E-test.

## **Étape 3 : Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) par E-test**

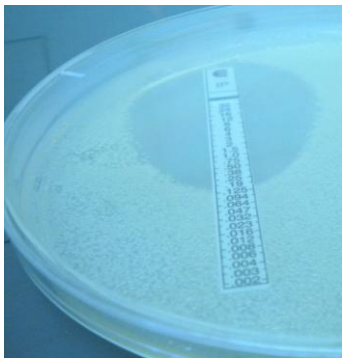
### **Technique**

- Un gradient de concentrations d'antibiotique (ETP ou IMP) est obtenu sur une bandelette plastifiée
- La bandelette est déposée à la surface d'une boîte de Pétri préalablement ensemencée avec la suspension de la bactérie à tester.

- Après une nuit d'incubation à 37°C dans une étuve, on peut lire directement la valeur de la CMI au niveau de la jonction entre la pousse bactérienne et la zone d'ellipse d'inhibition. (figure 15)

### **Concentrations critiques**

Selon les recommandations du CA-SFM, les CMI de l'ertapénème sont comprises entre 2 et 4 mg/L et celles de l'imipénème entre 4 et 8 mg/L. Les souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes ont fait l'objet d'une confirmation de production de carbapénèmases par le test de Hodge.



**Figure 14** : E-Test d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

### **Etape 4 : Test de Hodge**

Ce test est effectué sur les souches résistantes à l'issue de l'E-test

#### **Technique :**

- Souche révélatrice: *Escherichia coli* sauvage, sensible aux carbapénèmes (souche isolée au laboratoire de microbiologie de l'HMIMV de Rabat)
- Préparer une dilution de *E. coli* sauvage dans 5 ml d'eau distillée, puis diluer au 1/10

- Avec la dilution obtenue, ensemencer une gélose Mueller Hinton, laisser sécher 3 minutes.
- Déposer au centre un disque d'Imipénème de 10 µg
- A partir du disque faire une inoculation en strie jusqu'au bord de la boîte de pétrie avec la souche à tester.
- Incuber à 37°C pendant 24 heures.

#### **7.1.7. Collecte des données**

Pour chaque prélèvement, il a été réalisé une fiche de collecte (voir annexe 3). Les différents renseignements recueillis sont : le sexe et l'âge du patient, le caractère hospitalier ou nosocomial, le service d'hospitalisation, le type de prélèvement.

#### **7.1.8. Analyse statistique**

Les données ont été saisies et enregistrées sur Excel version 2007 et analysées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 17.

# RESULTATS

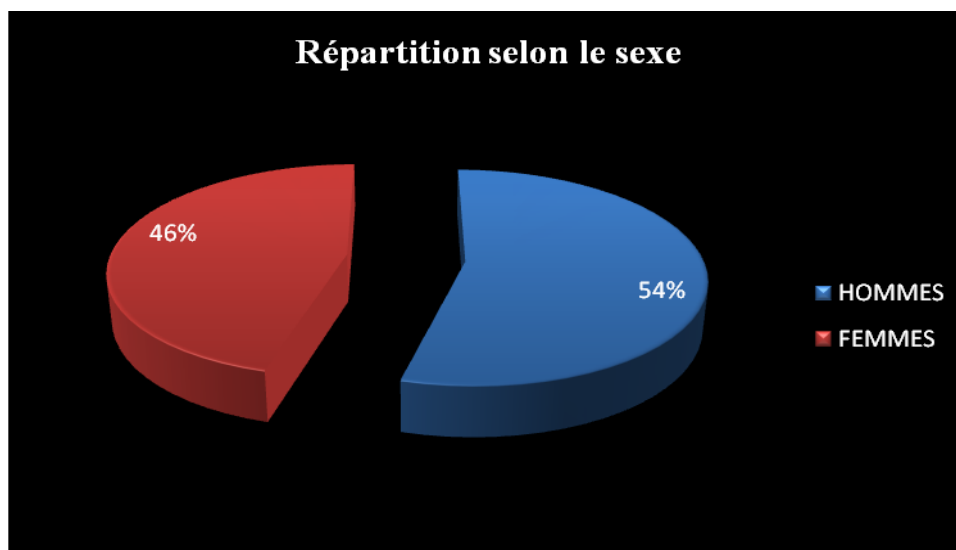
## **7.2. Résultats**

Nous avons analysé un total de deux cent onze (211) souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées au laboratoire de microbiologie dans le but de rechercher des souches productrices de carbapénèmase.

Le contrôle de qualité effectué pour s'assurer de la bonne identification d'espèce au sein du laboratoire s'est révélé entièrement satisfaisant. Ce contrôle s'est basé sur les caractères cultureux, morphologiques, biochimiques et phénotypiques de *Klebsiella pneumoniae*. Toutes les souches étiquetées *Klebsiella pneumoniae* issues du soucier et des prélèvements analysés durant notre période d'étude ont été confirmées.

### **7.2.1. Aspects épidémiologiques**

- Les données épidémiologiques recensées sur le labo-serveur ont été complètes pour cent vingt-sept (127) souches soit un taux de 60,2%.
- L'âge des patients concernés variait de 1 an à 86 ans avec une moyenne de 48,9 ans.
- La répartition des patients selon le sexe est représentée par la figure 16.



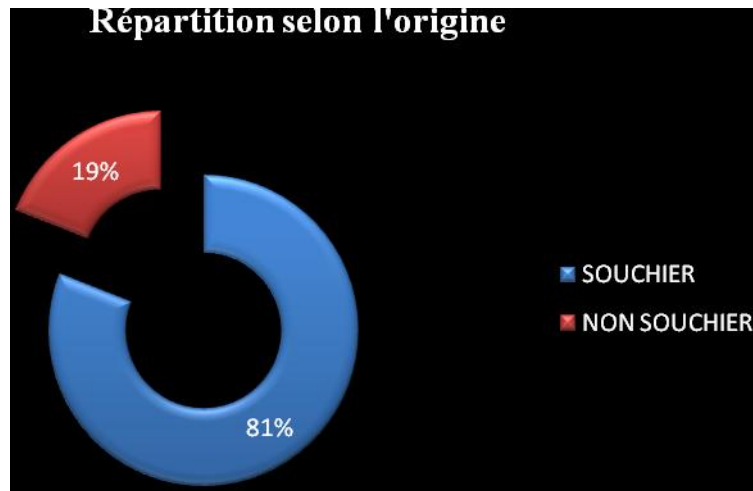


**Figure 15 :** Répartition des patients selon le sexe (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

Les patients concernés étaient représentés en majorité par des hommes (54,3%) contre 45,7% de femmes sans différence statistiquement significative. Ceci correspond à une sex-ratio Hommes/Femmes de 1,2.

### **7.2.2. Origine des souches**

Certaines souches de *Klebsiella pneumoniae* provenaient du souchier du laboratoire alors que d'autres ont été isolées durant la période d'étude (figure 17).

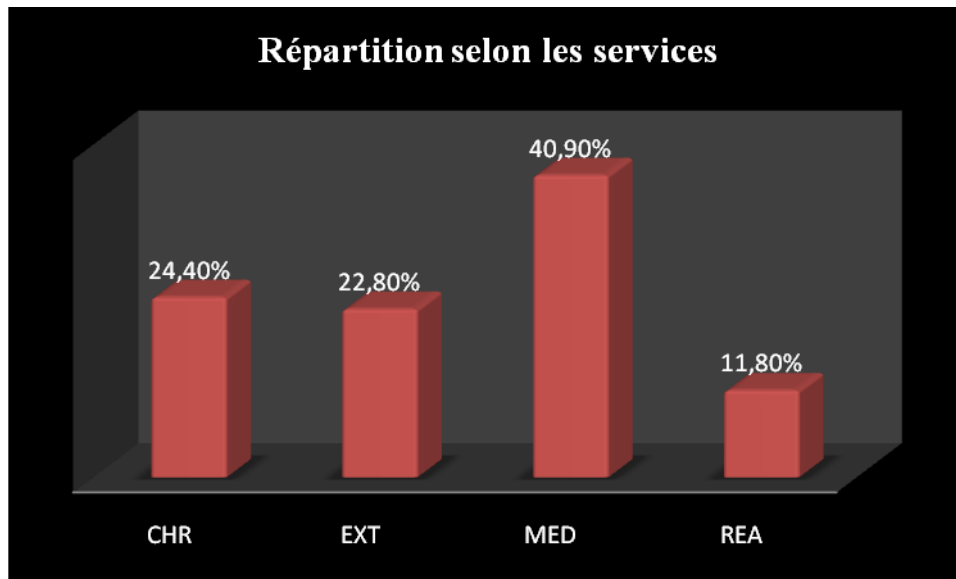


**Figure 16 :** Provenance des souches de *Klebsiella pneumoniae* (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

Parmi les deux cent onze (211) souches étudiées : 171 souches (81%) provenaient du soucier du laboratoire.

### **7.2.3. Répartition des souches selon les services**

Les prélèvements correspondant aux souches provenaient principalement des services suivants : médecine, réanimation, chirurgie. On note également des prélèvements d’origine communautaire (figure 18).

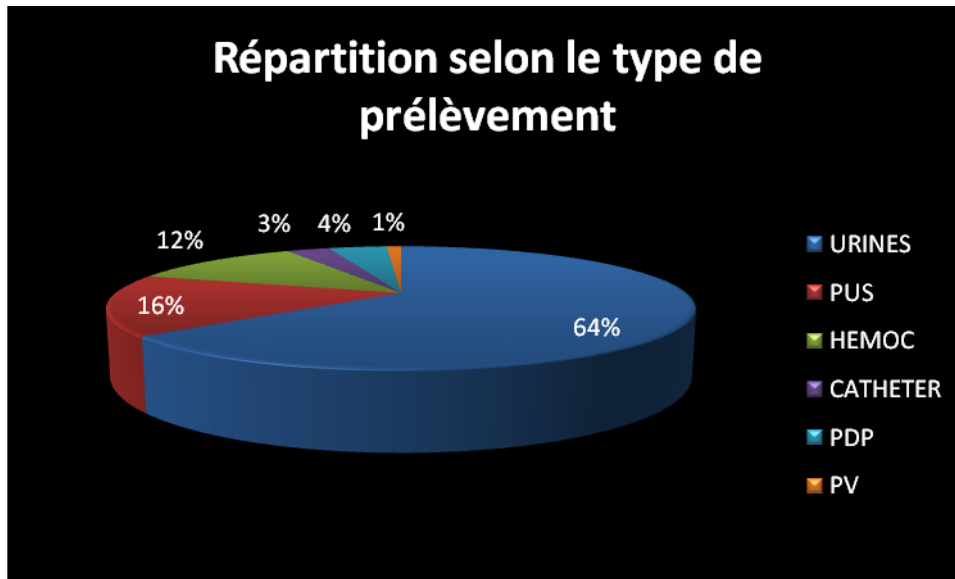


**Figure 17 :** Répartition des souches selon les services (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)  
**CHR:** chirurgie / **EXT:** externe / **MED:** médecine / **REA:** réanimation

*Klebsiella pneumoniae* a été isolé principalement de prélèvements provenant de service de longue durée de séjour et d’hospitalisation de malades à risque élevé de morbidité. Ces services étaient principalement les services de médecine (40,9%) suivis des services de chirurgie (24,4%) et de réanimation (11,8%). Vingt-neuf (29) prélèvements soit 22,8% étaient d’origine communautaire (externe).

#### **7.2.4. Répartition des souches selon le type de prélèvement**

La répartition des souches selon le type de prélèvement est représentée par la figure19.



**Figure 18 :** Répartition des souches selon le type de prélèvement (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction octobre 2010) Mohammed V de Rabat : mai à HEMOC : hémoculture / PDP : prélèvement distal protégé / PV : prélèvement vaginale

Les prélèvements dont ont été isolées les différentes souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient représentés en majorité par les urines (63,8%) suivie des pus (16,5%) et des hémocultures (11,8%).

#### 7.2.5. Aspect bactériologique

- Répartition des souches selon le phénotype de résistance et la provenance (service) :

**Tableau V** : Répartition des souches selon le phénotype de résistance et la provenance (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

	Phénotype BLSE	Phénotype Sauvage	N
MED	19	59	78
CHR	18	38	56
EXT	7	36	49
REA	13	21	28
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>154</b>	<b>211</b>

**CHR**: chirurgie / **EXT**: externe / **MED**: médecine / **REA**: réanimation

**BLSE** : bêta -lactamase à spectre étendu / **N**= nombre

Cinquante sept (**57**) souches soit **27%** ont exprimées un phénotype de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Elles provenaient presque essentiellement des services de médecine et de chirurgie (n=**37** soit **64,9%**). Nous avons noté **07** soit **12,3%** souches avec phénotype bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) d’origine communautaire.

- **Sensibilité aux carbapénèmes**

L’étude de la sensibilité aux carbapénèmes des souches de *Klebsiella pneumoniae* de notre échantillon par les différents tests réalisés est résumée par les tableaux VI et VII.

**Tableau VI** : Tableau récapitulatif de la sensibilité de nos souches vis-à-vis de l’imipénème : méthode de diffusion en milieu gélosé (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

	N
Nombre total de souches Kp	211
Nombre de souches avec phénotype BLSE	57
Nombre de souches R à l'imipénème (disque)	00
Nombre de souches R à l'E-test imipénème	00
Nombre de souches positifs au test de Hodge	02

**N** : nombre / **R** : résistant / **Kp** : *Klebsiella pneumoniae* / **BLSE** : bêta-lactamase à spectre étendu

**Tableau VII** : Tableau récapitulatif de la sensibilité de nos souches vis-à-vis de l'ertapénème: méthode de diffusion en milieu gélosé (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

	N
Nombre total de souches Kp	211
Nombre de souches avec phénotype BLSE	57
Nombre de souches R à l'ertapénème (disque)	03
Nombre de souches R à l'E-test ertapénème	03
Nombre de souches positifs au test de Hodge	03

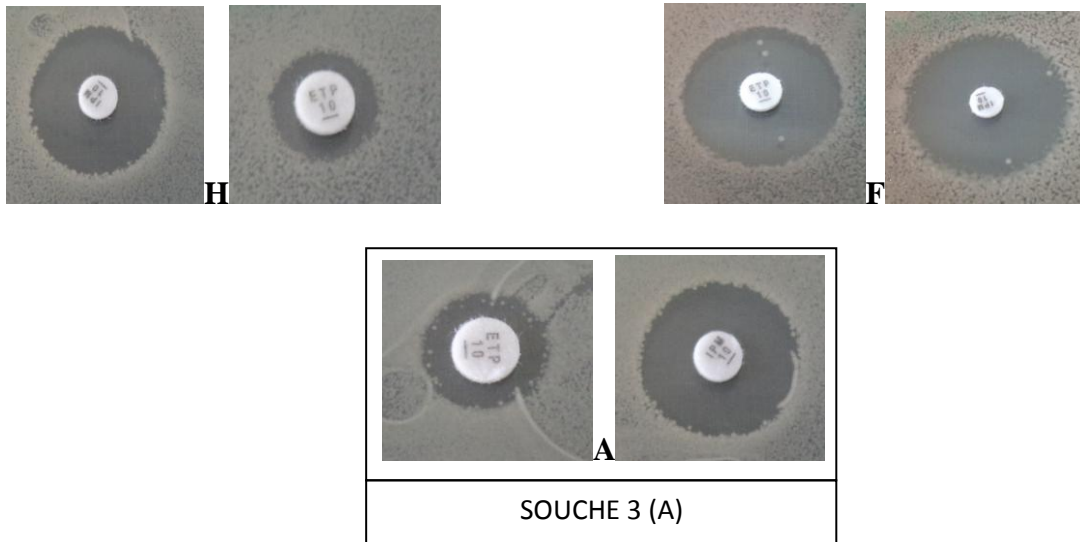
**N** : nombre / **R** : résistant / **Kp** : *Klebsiella pneumoniae* / **BLSE** : bêta-lactamase à spectre étendu

En considérant le diamètre d'inhibition de l'ertapénème (figure 20), 03 souches se sont révélées résistantes. Ces 03 souches étaient de phénotype BLSE et d'origine hospitalière (médecine, réanimation et chirurgie).

SOUCHE 2 (H)

43

SOUCHE 1 (F)



**FIGURE 19:** Test de sensibilité des *Klebsiella pneumoniae* (IMP et ETP) : méthode de diffusion en milieu gélosé (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

Toutes les trois souches résistantes à l’antibiogramme se sont révélées résistantes par la technique de l’E-test avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées, supérieures à 4 µg/ml.

Le test de Hodge effectué s’est révélé (de façon répétitive) positif (figures 21) confirmant la production de carbapénèmases de type KPC.

Les caractéristiques et les résultats des tests de sensibilité des 03 souches sont résumés par le tableau VIII.

**Tableau VIII :** Caractéristiques et résultats des tests de sensibilité des 03 souches (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

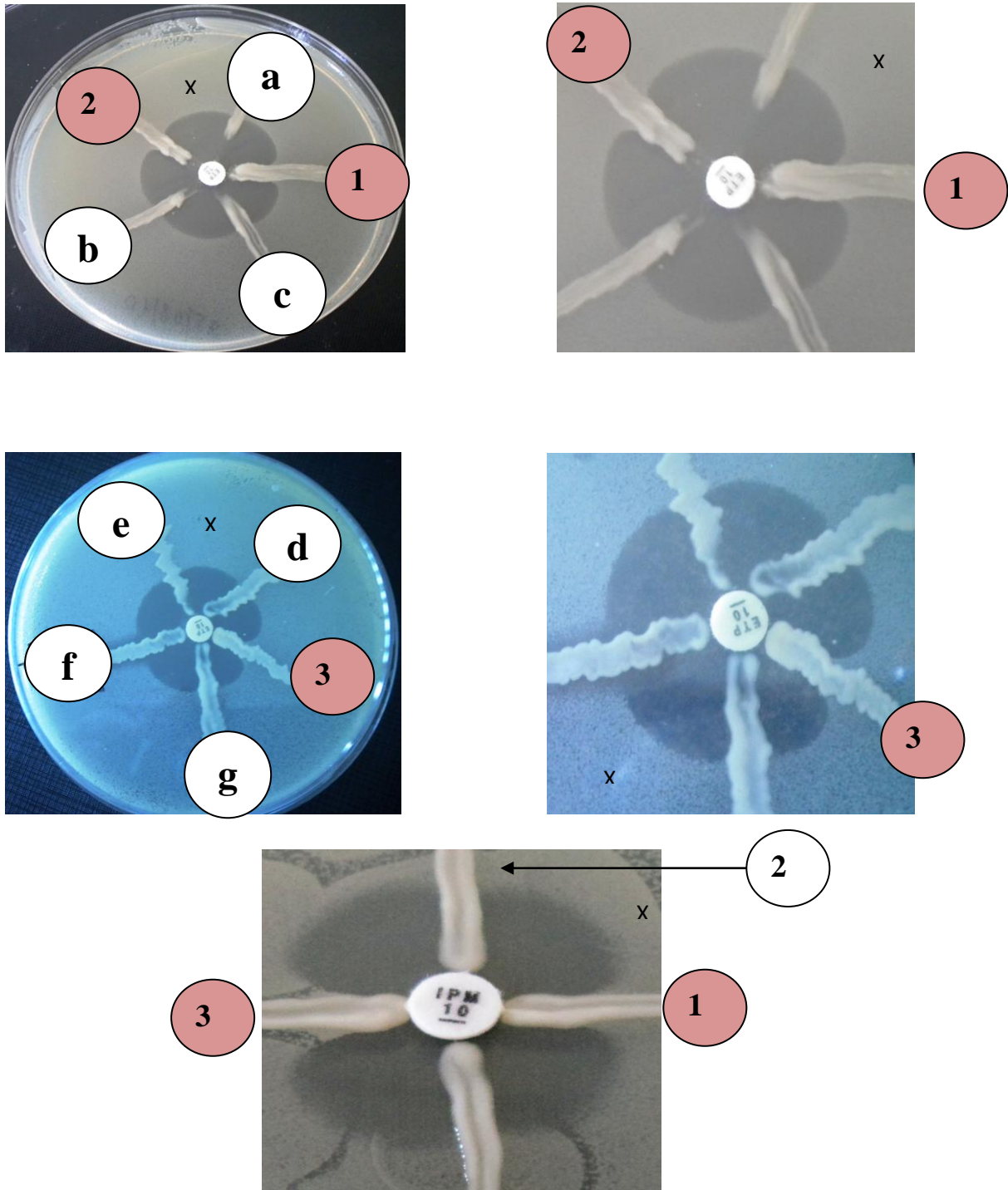
	Souche 1	Souche 2	Souche 3
<b>Prélèvement</b>	PDP	Urines	Urines

<b>Service</b>	REA	MED	CHR
<b>Sexe</b>	F	M	F
<b>Phénotype</b>	BLSE	BLSE	BLSE
<b>Antibiogramme</b>			
Diamètre ERT	19 mm	10 mm	10 mm
Diamètre IMP	21 mm	20 mm	19 mm
<b>E-test</b>			
CMI ETP	> 4 µg/ml	> 32 µg/ml	> 4 µg/ml
CMI IMP	0,75 µg/ml	2 µg/ml	0,5 µg/ml
<b>Test de Hodge</b>	Positif	Positif	Positif

F : femme / M : masculin

- Parmi les trois souches résistantes aux carbapénèmes, deux proviennent de prélèvements urinaires et l'un d'un prélèvement distal protégé (PDP).
- On note aussi les services concernés : réanimation, médecine et chirurgie.
- Ces souches ont été isolées chez deux femmes et un homme.
- Elles sont toutes productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Elles sont toutes résistantes à l'ertapénème.





**FIGURE 20** : test de Hodge (Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat : mai à octobre 2010)

**x** : *Escherichia coli* sauvage

Avec ETP : 1, 2 et 3 (*Kp* test de Hodge positif) ; a, b, c, d, e, f et g (*Kp* test de Hodge négatif, résistante aux carbapénèmes par modification de perméabilité)

Avec IMI : 1 et 3 (*Kp* test de Hodge positif), 2 (*Kp* test de Hodge négatif)

Sur les 211 souches analysées, trois d'entre elles ont été productrices de carbapénèmases de type KPC soit un total de 1,42%.

# DISCUSSION

---

## **8. DISCUSSION**

La résistance bactérienne pose un problème de santé publique. Elle est d'ampleur sans cesse croissante principalement en milieu hospitalier mais également en milieu communautaire.

En milieu hospitalier, la résistance bactérienne est en rapport avec les infections nosocomiales (IN). Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) constituent une des principales étiologies [63].

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, *Klebsiella pneumoniae* arrive en tête des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), responsables d'infections nosocomiales (IN) [64, 65,66]. Ce constat est retrouvé dans d'autres pays du pourtour méditerranéen tels le Liban. [67]

Les carbapénèmes constituent les molécules de choix dans le traitement des infections à entérobactéries producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Leur utilisation massive a eu pour corollaire l'émergence de souches résistantes par production de carbapénèmases. [68,69]

Décrite pour la première fois en 1996 chez *Klebsiella pneumoniae* aux Etats-Unis [70], ce phénotype de résistance a diffusé très rapidement de par le monde, faisant craindre la hantise d'une réduction considérable de l'arsenal thérapeutique d'antibiotique disponible. Ces dernières années, de nombreux auteurs rapportent des séries de *Klebsiella pneumoniae* producteurs de carbapénèmases [27, 28, 71, 72, 73, 74,75]. Des épidémies d'infections nosocomiales à *Klebsiella pneumoniae* producteurs de carbapénèmases ont été aussi rapportées aux Etats-Unis [75,76] ou encore en France [78]. Le premier cas de *Klebsiella pneumoniae* producteur de carbapénémase de type OXA a été rapporté en 2010 au Maroc [42], confirmant l'existence et la circulation de ce phénotype de résistance.

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat sont soignés de nombreux patients provenant d'horizons divers. En réanimation et autres services de longue durée de séjour, l'utilisation de l'imipénème, aussi bien en traitement curatif que probabiliste, résulte de la fréquence des isolats d'entérobactéries producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Les objectifs de notre étude ont porté sur l'évaluation de la sensibilité aux carbapénèmes des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées dans le laboratoire et la recherche de carbapénèmases.

Durant la période d'étude, nous avons colligé 211 souches de *Klebsiella pneumoniae* dont trois se sont révélées productrices de carbapénèmases de type KPC.

#### Aspects épidémiologiques

Nos données sont conformes aux données de la littérature en ce qui concerne l'âge moyen élevé 48,9 ans et les services de longue durée de séjour (médecine, chirurgie et réanimation). [3]

Les urines constituaient le principal prélèvement (63,8%) dont ont été isolées nos souches. Principal réservoir des bactéries multi résistantes (BMR), les infections urinaires sont la première cause d'infection nosocomiale. [79]

#### Aspects bactériologiques

Vingt-sept pour cent (27%) des souches de *Klebsiella pneumoniae* exprimaient un phénotype bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). 3,3% de ces souches productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) avaient une origine communautaire. Ceci confirme la réalité de la diffusion de ce phénotype de résistance en milieu communautaire. Toutefois, les prélèvements reçus au laboratoire en externe proviennent souvent de patients hospitalisés dans les

structures hospitalières environnantes ou ayant des antécédents récents d'hospitalisation.

Sur l'ensemble des échantillons testés, seuls 03 se sont révélés résistantes aux carbapénèmes. La résistance s'exprimait plus fortement vis-à-vis de l'ertapénème quand l'imipénème se révélait intermédiaire ou sensible. Ce constat corrobore la recommandation des sociétés savantes d'utiliser l'ertapénème pour le dépistage des souches productrices de carbapénèmases [52,80].

Le test de Hodge effectué sur les souches résistantes à l'ertapénème s'est révélé positif de façon répétitive et reproductible pour les 03 souches. Ce résultat confirme une production de carbapénémase de type KPC [52, 53, 54, 55,56].

Ces trois souches ont un phénotype bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), ce résultat en parfait accord avec la littérature. En effet des souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu résistantes à l'imipénème ont été décrites récemment [12]. Par ailleurs une étude menée en Turquie, le plus souvent les souches qui produisent *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase expriment également d'autres bêta-lactamases ( $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE), Sulfhydryl Variable (SHV), Cefotaximase-Munich (CTX-M)). [23]

Sur les 211 souches analysées, ces trois souches productrices de carbapénèmases de type KPC correspondent à un taux de 1,42% , ceci en parfaite harmonie avec les taux retrouvés dans la littérature : en France inférieur à 1 % comme dans la plupart des pays européens, à l'exception de l'Italie (2 % ), la Turquie (3 %), la Bosnie (3 %), Chypre (10 %) et la Grèce (37 %), New York (38%) . [33, 34, 35, 36, 37, 38,41]

Toutefois, la mise en évidence des gènes codant pour ce phénotype de résistance n'est apportée que par la biologie moléculaire. Le gène le plus fréquent au niveau mondial est le type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase

(KPC) [70, 81, 82, 83,84] tandis que le type oxacillinases (OXA) est le plus mis en évidence sur le pourtour méditerranéen [26, 27, 28, 70,72].

Les techniques de biologie moléculaire restent indispensables pour l'identification des gènes que possèdent ces souches productrices de carbapénèmases [86, 87,88]. Elles ont certes l'avantage de leur rapidité, mais restent des techniques réservées aux laboratoires spécialisés et demandent un équipement coûteux.

La présente étude constitue un travail préliminaire et les 03 échantillons ont été souchées et conservées. La PCR fera l'objet d'une étude ultérieure.

Par ailleurs notre étude préliminaire confirme, l'acuité du problème posé par les résistances bactériennes aux antibiotiques en général, aux carbapénèmes en particulier. La diffusion des carbapénèmases au Maroc a été déjà rapportée avec la mise en évidence d'une carbapénémase de type oxacillinase (OXA) [42] Cette situation rappelle avec insistance la nécessité d'une politique de lutte et de prévention des infections nosocomiales et infections à bactéries multi résistantes (BMR).

# CONCLUSION ET SUGGESTIONS

---

## CONCLUSION



Au terme de notre étude, nous avons mis en évidence la présence de souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénèmases à l'HMIMV de Rabat.

Les souches productrices de carbapénèmases représentent une réelle menace au vu de leur rapide dissémination à travers le monde. Elles sont responsables d'infections nosocomiales et ont la capacité d'associer et de cumuler de nombreux mécanismes de résistance aux antibiotiques conduisant à l'extrême à une impasse thérapeutique.

La détection rapide des souches productrices de carbapénèmases constitue un enjeu important en microbiologie clinique puisqu'elle est très difficile avec les méthodes couramment utilisées en routine et demande donc une grande vigilance.

Le dépistage précoce et systématique des isolats producteurs de carbapénèmases est primordial pour l'adoption de mesures de prévention et l'éviction de leur diffusion. Ces mesures sont représentées par l'isolement géographique et technique, le respect des mesures d'hygiène et le bon usage des antibiotiques.

L'identification des souches productrices de carbapénèmases doit imposer systématiquement la mise en œuvre des méthodes phénotypiques (antibiogramme, CMI et test de Hodge). La positivité de ces tests doit faire rechercher le gène codant pour la carbapénémase par PCR. A cet effet, il est souhaitable que le laboratoire de microbiologie soit doté d'une unité de biologie moléculaire fonctionnelle, destinée au séquençage génomique des entérobactéries.

Enfin, les carbapénèmases constituent un problème de santé publique et imposent une surveillance épidémiologique pour l'obtention d'indicateurs pertinents et adaptés.

# ANNEXES

---

## ANNEXES

### Annexe 1 :

#### **Protocole (méthodes moléculaires) :**

##### **❖ Isolation d'ADN :**

**Méthode 1 :** La souche bactérienne suspectée d'être une CRE est ensemencée sur une gélose MacConkey additionné d'imipénème et incubées toute la nuit à 37°C. Deux à trois colonies isolées de chaque clone CRE sont prélevés et resuspendues dans 500 µl d'eau stérile dépourvue de nucléase. Les échantillons sont ensuite incubés à 90°C pendant 10 min, puis centrifugés à 10 000 tours par mn pendant 10 min. Le surnageant ainsi obtenu est dilué au 1 : 10 avec de l'eau et peut servir directement aux essais de PCR. <sup>[89]</sup>

**Méthode 2 :** La souche bactérienne suspectée d'être une CRE : Cabapenem Resistant Enterobacteriae est ensemencée dans 2,5 ml de milieu LB (Luria Bertani 10g/l NaCl, 5g/l extrait de levure, 10g/l bactotryptone). Le milieu est incubé toute la nuit à 37 °C avec agitation. Les bactéries (1 ml) sont centrifugées à 12 000 g pendant 2 min. Les culots obtenus sont resuspendus dans 500 µl de tampon TE (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0, puis incubés à 95 °C pendant 10 min. Les lysats cellulaires sont ensuite centrifugés à 12 000 g pendant 2 min. le surnageant est récupéré et conservé à moins - 20°C. <sup>[90, 91]</sup>

##### **❖ Réaction PCR**

L'amplification est réalisée avec l'enzyme *PfuTurbo* ADN polymérase dans un thermocycleur. Les conditions d'amplification sont les suivantes: une première dénaturation à 94 °C pendant 1 minute suivie de 30 cycles comprenant chacun une dénaturation à 94 °C (30 s), une hybridation à la température optimale fixée

à 59,2°C (30 s) et une élongation à 72 °C (30 s). Enfin, une dernière étape d'élongation à 72 °C (10 min) est programmée .<sup>[89]</sup>

Les amorces utilisées sont les suivantes :

Amorce Sens : 5'ATG TCA CTG TAT CGC CGT C 3' et Amorce anti-sens :5' TTA CTG CCC GTT AAC GCC3'.

#### ❖ Séparation et visualisation de l'ADN

La séparation des produits d'amplification de la PCR est faite sur gel d'agarose (1 %). Les produits sont visualisés sous lumière U. V. Après coloration au bromure d'éthidium.

#### ❖ Séquençage

Un séquençage bidirectionnel sera réalisé à l'aide d'un séquenceur capillaire 3130 XL Genetic Analyzer (Applied Biosystmes, USA) au CNRST de Rabat. La séquence entière est complétée à l'aide d'amorces internes supplémentaire à savoir : sens : 5'ATG CGC TCT ATC GGC GAT ACC 3'et anti-sens : 5'ATC GCC GAT AGA GCG CAT GAA G 3'). Une fois la séquence des gènes amplifiés obtenus, les recherches d'homologies dans la banque de gènes « GenBank » seront réalisées à l'aide de l'algorithme Blast sur le site du National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

[92]

## Annexe 2

Liste standard d'antibiotiques pour entérobactéries utilisés au laboratoire de Microbiologie de l'HMIMV de Rabat (2010) :

Antibiotiques	Abrévia tions	Charge du disque (µg)	Diamètre critique (mm)		
			S	I	R
Amoxicilline	AMX	25	≥ 21		<16
Amoxicilline/ ac. clavulanique	AMC	20/10	≥ 21		< 16
Céfalotine	KF	30	≥ 18		< 12
Céfotaxime	CTX	30	≥ 26		< 23
Ceftriaxone	CRO	30	≥ 26		< 23
Acide nalidixique	NA	30	≥ 20		< 15
Ciprofloxacine	CIP	5	≥ 25		< 22
Norfloxacine	NOR	5	≥ 25		< 22
Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	SXT	1.25/23.75	≥ 16		< 13
Gentamicine	GN	15	≥ 18		< 16
Amikacine	AMK	30	≥ 17		< 15
Nétilmicine	NET	30	≥ 21		< 19
Tobramycine	TOB	10	≥ 18		< 16
Furanes	F	300	≥ 15		< 15
fosfomycine	FOS	50+50 G6P*	≥ 14		<14

(\*) Glucose-6-Phosphate / S : sensible / I :intermédiaire / R :résistant

Liste complémentaire d'antibiotiques pour entérobactéries utilisés au laboratoire de Microbiologie de l'HMIMV de Rabat (2010)

Antibiotiques	Abréviations	Charge du disque (µg)	Diamètre critique (mm)	
			S R	I
Ticarcilline	TIC	75	≥ 24	< 22
Ticarcilline/Ac.clavulanique	TCC	75/10	≥ 24	< 22
Pipéracilline	PRL	75	≥ 20	< 16
Pipéracilline/tazobactam	TZP	75	≥ 21	< 17
Imipénème	IPM	10	≥ 24	< 17
Ertapénème	ERT	10	≥ 28	< 26
Céfoxitine	FOX	30	≥ 22	< 15
Ceftazidime	CAZ	30	≥ 26	< 19
Céfepime	FEP	30	≥ 24	< 17
Colistine	CT	50	≥ 15	< 15
Sulfaméthoxazole/triméthoprim	SXT	1.25/23.75	≥ 16	< 13
Nétilmicine	NET	30	≥ 21	< 19
Tobramycine	TOB	10	≥ 18	< 16
Chloramphénicol	C	30	≥ 23	< 23
Céfamandole	MA	30	≥ 22	< 15
Aztréonam	ATM	30	≥ 27	< 21

S : sensible / I : intermédiaire / R :résistant

### **Annexe 3**

Fiche de collecte des données des patients qui ont fait l'objet de notre étude

Numéros de demande	
Nom et prénoms	
Date de naissance	
Sexe	
Date de prélèvement	
Type de prélèvement	
Service	

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ML, Pajot O.** Le point sur les Carbapénèmes. Réanimation 2008;17:242-250.



2. **Epaulard O.** Carbapenèmes. Cours sur les Maladies infectieuses. DU d'Antibiologie 21 janv 2009.
3. **Fauchère JL, Avril JL.** Bactériologie générale et médicale. France : Ed Ellipses ; 2002.
4. **Paradis S, Boissinot M, Paquette N, et al.** Phylogeny of the Enterobacteriaceae based on **Patrice Nordmann, Gaele Cuzon, Thierry Naas.** The Lancet Infectious Diseases. Volume 9, Issue 4, April 2009, Pages 228-236.
5. **G. Cuzon, T. Naas, P. Nordmann.** Pathologie Biologie. Volume 58, Issue 1, February 2010, Pages 39-45.
6. **Wolff M, Joly-Guillou** genes encoding elongation factor Tu and F-ATPase  $\beta$ -subunit. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2005 ; 55 : 2013-25.
7. **Carpentier J.L.** *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. Rev. Infect. Dis. 1990; 12:672-682.
8. **Podschun R, and U. Ullman.** *Klebsiella spp.* As nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin. Microbiol. Rev. 1998; 11: 349-352.
9. **Hansen D.S., Aucken H.M., Abiola T. and Podschun R.** Recommended test panel for differentiation of *Klebsiella* species on the basis of a trilateral interlaboratory evaluation of 18 biochemical tests. J. Clin. Microbiol. 2004; 42, 3665-3669
10. **Pai RK, Wall TS, Macgregor JF, Abedin M, Freedman RA.** Pacing Clin Electrophysiol. *Klebsiella pneumoniae*: a rare cause of device-associated endocarditis. 2006 May; 29(5):540-2.

11. **Bouza, E. and E. Cercenado.** *Klebsiella* and *Enterobacter* : Antibiotique résistance and traitement implications. *Semin. Respir. Infect.* 2002;17 (3) : 215-230
12. **Bradford, P.A., C. Urban, N. Mariano, S.J. Proojan, J.J. Rahal, and K. Busch.** Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the recombination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41:563-569.
13. **Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al.** Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67:1027–52.
14. **Dalhoff A, Janjic N, Echols R.** Redefining penems. *BiochPharmacol.* 2006;71:1085–95.
15. **Fauchère JL, Avril JL.** Bactériologie générale et médicale. France : Ed Ellipses ; 2002.
16. **Delaere B, Glupczynski Y.** Les carbapénèmes: aujourd’hui... et demain. UCL séminaire de pathologie infectieuse 2002 :1-42.
17. **Martinez-Martinez L.** Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:82-9.
18. **Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, et al.** Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter spp.* clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:659-67.

19. **Lee K, Yong D, Choi YS, et al.** Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 beta-lactamases co-mediated by porin loss. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:201-6.
20. **Queenan AM, Bush K.** Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58.
21. **Poirel L, Pitout JD, Nordmann P.** Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol.* 2007;2:501-12.
22. **Walther-Rasmussen J, Høiby N.** Class A carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published June 26, 2007*:1-13.
23. **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
24. **Walsh TR.** Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367-71.
25. **Poirel L, Héritier C, Tolun V, et al.** Emergence of oxacillinase mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22.
26. **Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, et al.** Spread of OXA-48-encoding plasmid from Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1369-73.
27. **Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al.** Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:523-6.

28. **Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al.** Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008;54:101-6.
29. **J.B. Patel et al.** Carbapenemases in Enterobacteriaceae : Activity, Epidemiology and Laboratory Detection. 2009 *Clinical Microbiology Newsletter* Vol.31 N°8.
30. **Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Guillans C, Pettinato B, et al.** Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New-York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3018–20.
31. **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al.** Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC-1 from a carbapenem- resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1151–61.
32. **Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al.** Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51: 711–4.
33. **Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al.** Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn. *N Y J Antimicrob Chemother.* 2007;60:78–82.
34. **Goldfarb D, Harvey SB, Jessamine K, Jessamine P, Toye B, Desjardins M.** Detection of plasmid-mediated KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Ottawa, Canada: evidence of intrahospital transmission. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1920–2.

35. **Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al.** First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2880–2.
36. **Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al.** First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1553–5.
37. **Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asendi MD.** Carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:265–8.
38. **Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al.** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1178–80.
39. **Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y.** Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3026–9.
40. **Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al.** First report on hyper-epidemic clone of KPC-3 producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:818–20.
41. **Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al.** Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:102-11 .

42. **A. Benouda, O. Touzani, M.-T. Khairallah, G. F. Araj and G. M. Matar.** First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. Vol. 000, No. 000, 2010;1–4 .
43. **Doi Y, Potoski BA, Adams-Haduch JM, Sidjabat HE, Pasculle AW, Paterson DL.** Simple disk-based method for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase- type beta-lactamase by use of a boronic acid compound. *J Clin Microbiol* 2008;46:4083–6.
44. **Dubois, V., C. Arpin, M. Melon, B. Melon, C. Andre, C. Frigo, and C. Quentin.** Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of  $\beta$ -lactam resistance. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:2072–2078
45. **Yohei Doi,** Simple Disk-Based Method for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Type  $\beta$ -Lactamase by Use of a Boronic Acid Compound\_ *Journal of Clinical Microbiology*, Dec. 2008; p. 4083–4086.
46. **Marchiaro P, Ballerini V, Spalding T, Cera G, Mussi MA, Moran-Barrio J, et al.** A convenient microbiological assay employing cell-free extracts for the rapid characterization of Gram-negative carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:36–44.
47. **Lee, K., D. Yong, J. H. Yum, Y. S. Lim, A. Bolmstrom, A. Qwarnstrom, A. Karlsson, and Y. Chong.** Evaluation of Etest MBL for detection of blaIMP-1 and blaVIM-2 allele-positive clinical isolates of *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* *J. Clin. Microbiol.* 2005 ; 43:942-944.
48. **Picão, R. C., S. S. Andrade, A. G. Nicoletti, E. H. Campana, G. C. Moraes, R. E. Mendes, and A. C. Gales.** Metallo- $\beta$ -lactamase detection: comparative evaluation of double-disk synergy versus combined disk tests

- for IMP-, GIM-, SIM-, SPM-, or VIM-producing isolates. J. Clin. Microbiol. 2008 ; 46:2028-2037.
49. **Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J.** Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 2008;46:3110–1.
50. **Marchiaro P, Ballerini V, Spalding T, Cera G, Mussi MA, Moran-Barrio J, et al.** A convenient microbiological assay employing cell-free extracts for the rapid characterization of Gram-negative carbapenemase producers. J Antimicrob Chemother. 2008;62:36–44.
51. **Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al.** Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New-York City. Arch Intern Med. 2005;165:1430–5.
52. **Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, Biddle J, Jensen B, McDougal LK, et al.** Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2007;45:2723–5.
53. **Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C.** Plasmid-mediated carbapenemhydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4423–4.
54. **Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH, et al.** EDTA-disk synergy tests to screen metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Clin Microbiol Infect 2001; 7:88–91.
55. Procedure described by **Lee et al.** CMI, 7, 88-102. 2001.
56. **Cuzon G, Naas T, Demachy MC, Nordmann P.** Plasmid-mediated carbapenemhydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from Greece. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:796–7.

57. **Kotlovsky T, Shalginov R, Austin L, Sprecher H.** Rapid detection of bla(KPC)- positive *Klebsiella pneumoniae* in a clinical setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:309–11.
58. **Hindiyeh M, Smollen G, Grossman Z, Ram D, Davidson Y, Mileguir F, et al.** Rapid detection of blaKPC carbapenemase genes by real-time PCR. J Clin Microbiol 2008;46:2879–83.
59. **Cole JM, Schuetz AN, Hill CE, Nolte FS.** Development and evaluation of a realtime PCR assay for the detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. J Clin Microbiol 2009;47:322–6.
60. **Andrea Endimiani, Andrea M. Hujer, Federico Perez, Christopher R. Bethel, Kristine M. Hujer, Jennifer Kroeger, Margret Oethinger et al.** Characterization of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009; 63, 427–437.
61. Cours de biologie moléculaire de 1<sup>ère</sup> année pharmacie.
62. Code de la santé publique.
63. **A. Philippon G. Arlet.** B-Lactamases de bacilles à Gram négatif: le mouvement perpétuel ! Ann Biol Clin 2006 ; 64 : 37-51.
64. **M. Elouennass, I. Sahnoun, A. Zrara, T. Bajjou, S. Elhamzaoui.** Épidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002–2005). Médecine et maladies infectieuses. 2008 ; 38 : 18–24.
65. **Elouennass, S. El Hamzaoui, M. Frikh, A. Zrara, B. Chagar, M. Ouaaline.** Les aspects bactériologiques des ostéites dans un hôpital universitaire. Médecine et maladies infectieuses 2007 ; 37 : 802–808
66. **Y. Sekhsokh, M. Chadli, S.A. El Hamzaoui.** Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. Médecine et maladies infectieuses. 2008 ; 38 :324–327.



67. **H. Mallat, M. Hamze, J. Awad, A. Kintar, A. Nachar.** Etude microbiologique sur les infections nosocomiales au Nord du Liban. 11ème Congrès Annuel Du Comité De Lutte Contre Les Infections Nosocomiales de l'HDF. 10 Octobre 2008.
68. **M. Wolff, M.L. Joly-Guillou, O. Pajot.** Les carbapénèmes Réanimation. 2009; 18: S199-S208.
69. **Brandon Kitchel, Daniel R. Sundin, and Jean B. Patel.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Regional Dissemination of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. 2009 ; 53 : 4511-4513.
70. **P. Nordmann, A. Carrer.** Les carbapénémases des entérobactéries. Archives de Pédiatrie. 2010 ; 17 : S154-S162.
71. **Carrër A, Poirel L, Yilmaz M et al.** Spread of OXA-48-encoding plasmid from Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother 2010 ; 54 : 1369-73.
72. **Cuzon G, Naas T, Lesenne A et al.** Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. Int J Antimicrob Agents. 2010 ; 36 : 91-3.
73. **Gisele Peirano, Liliane M. Seki, Vera Lucia Val Passos, Maria Cristina F. G. Pinto, Lilia R. Guerra and Marise D. Asensi.** Carbapenem-hydrolysing b-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro. Brazil Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009 ; 63 : 265–268.
74. **Baldwin Toye, Sigmund Krajden, Milan Fuksa, Donald E. Low, Dylan R. Pillai.** Carbapenem resistance in Canada. CMAJ, 2009 : 180
75. **Sabine Grobner, Dirk Linke, Wolfgang Schutz, Claudia Fladerer et al.** Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university

hospital of Tübingen, Germany *Journal of Medical Microbiology*. 2009; 58: 912–922.

76. **Neil Woodford, Philip M. Tierno, Jr., Katherine Young, Luke Tysall, Marie-France I. et al.** Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Producing a New Carbapenem-Hydrolyzing Class A  $\beta$ -Lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(12): 4793–4799.
77. **Simona Bratu, David Landman, Robin Haag, Rose Recco et al.** Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City A New Threat to Our Antibiotic Armamentarium *Arch Intern Med*. 2005 ;165 :1430-1435.
78. **Najiby Kassis-Chikhani, Dominique Decré, Valérie Gautier, Béatrice Burghoffer et al.** First outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1 and blaSHV-5 in a French university hospital *J. Antimicrob. Chemother*. 2006 57: 142-145.
79. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte, recommandations, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Juin 2008.
80. **Shannon E. McGettigan, Kathleen Andreacchio and Paul H. Edelstein.** Specificity of Ertapenem Susceptibility Screening for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology* 2009 ; 47 : 785–786.
81. **Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH, et al.** EDTA-disk synergy tests to screen metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:88–91.
82. **G. Cuzon, T. Naas, P. Nordmann.** Carbapénèmases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? *Pathologie Biologie*. 2010 ; 58 : 39–45

83. **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al.** Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1151–61.
84. **Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al.** Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 711–4.
85. **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al.** Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase KPC-1 from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:809.
86. **Justin M. Cole, Audrey N. Schuetz, Charles E. Hill, and Frederick S. Nolte.** Development and Evaluation of a Real-Time PCR Assay for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Genes. *Journal of Clinical Microbiology* 2009 ; 47 : 322–326.
87. **Vered Schechner, Keren Straus-Robinson, David Schwartz, Iris Pfeffer, Jalal Tarabeia, et al.** Evaluation of PCR-Based Testing for Surveillance of KPC-Producing Carbapenem-Resistant Members of the *Enterobacteriaceae* Family. *Journal of Clinical Microbiology* 2009 ; 3261–3265.
88. **Musa Hindiyeh, Gill Smollen, Zehava Grossman, Daniela Ram, Yehudit Davidson, Fernando Mileguir, et al.** Rapid Detection of blaKPC Carbapenemase Genes by Real-Time PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 2008 ; 46 : 28.
89. **Andrea Endimiani et al.** Presence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Klebsiella pneumoniae* possessing blaKPC in the United

States. American Society for Microbiology and/or the Listed Authors/Institutions. 2008.

90. **Hammond LE et al.** Mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase-1 is essential in liver for the metabolism of excess acyl-CoAs. *J Biol Chem.* 2005 Jul 8;280(27):25629-36
91. **Lilian Steffens et al.** *In vivo* engineering of a human vasculature for bone tissue engineering applications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* Volume 13, Issue 9b, pages 3380–3386, September 2009.
92. **Stephen F. Altschul et al.** Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Oxford Journals ,Life Sciences, Nucleic Acids Research,* Volume 25, Issue 17 Pp. 3389-3402.

## RESUME

**Titre :** Recherche de carbapénèmases chez *Klebsiella pneumoniae* à l'HMIMV de Rabat

**Auteur :** ABDOU KARIMOU AÏCHATOU

**Mots-clés :** carbapénèmase - *Klebsiella pneumoniae*

**Introduction :** Les carbapénèmes représentent les molécules de choix pour le traitement des infections nosocomiales. Depuis 1996, on assiste à une émergence et une dissémination de souches d'entérobactéries résistantes à ces molécules. La résistance est due à un ou plusieurs mécanismes dont la production de carbapénémases par les souches bactériennes. L'objectif de notre travail est de rechercher par des méthodes phénotypiques la production de carbapénémases chez *Klebsiella pneumoniae* au laboratoire de Microbiologie de l'HMIMV de Rabat.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude prospective réalisée de mai à octobre 2010 au Laboratoire de Microbiologie de l'HMIMV de Rabat. Notre étude inclut les souches de *Klebsiella pneumoniae* collectées lors de la période d'étude et celles provenant du souchier du laboratoire. Ces souches furent analysées afin de déterminer leur diamètre de sensibilité vis-à-vis de l'imipénème (IMP) et de l'ertapénème (ETP). Pour celles présentant une sensibilité diminuée, la CMI (IMP et ETP) par la technique de l'E-test fut effectuée. Par la suite, les souches dont la résistance aux carbapénèmes est confirmée, subissent le test de Hodge. L'interprétation des résultats a été réalisée selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

**Résultats :** 211 souches de *Klebsiella pneumoniae* ont été analysées. Elles provenaient pour la plupart de service de longue durée de séjour et d'hospitalisation de malades à risque élevé de morbidité : les services de médecine (40,9%) suivis des services de chirurgie (24,4%) et de réanimation (11,8%). Les prélèvements les plus fréquents étaient représentés par les urines (63,8%) suivie des pus (16,5%) et des hémocultures (11,8%). **27%** des souches ont exprimé un phénotype de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). 03 souches étaient résistantes à l'ertapénème. Ces mêmes souches étaient résistantes à l'issue de l'E-test (ETP) et positives au test de Hodge. Ceci correspond à un taux de 1,42% de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases de type KPC.

**Conclusion :** A l'issue de notre étude, trois souches de type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) ont été mis en évidence, ce qui confirme l'existence de ce phénotype au sein de l'HMIMV de Rabat. Cependant le gène codant pour ce type de résistance ne pourra être déterminé que par des méthodes moléculaires.

#### ABSTRACT

**Title:** Search carbapenemases among *Klebsiella pneumoniae* in HMIMV of Rabat

**Author:** ABDOU KARIMOU AICHATOU

**Keywords:** carbapenemases - *Klebsiella pneumoniae*

**Introduction:** Carbapenems are the major weapons in the treatment of nosocomial infections. Since 1996, there have been an emergence and dissemination of carbapenem resistance in the world, especially among Enterobacteriaceae. Resistance is due to one or several mechanisms including production of carbapenemases. The aim of this study was to search by phenotypic methods carbapenemases production in *Klebsiella pneumoniae* at Laboratory of Microbiology of the HMIMV of Rabat.

**Methods:** A prospective study was carried out from May to October 2010 at the Laboratory of Microbiology of Military Teaching Hospital in Rabat. Our study included strains of *Klebsiella pneumoniae* collected during the study period and those from the laboratory strain bank. These strains were tested by disc diffusion for susceptibility to imipenem (IMP) and ertapenem (ETP). For those with decreased sensitivity, MIC (IMP and ETP) by E-test was performed. Interpretation of results was performed as recommended by French Society of Microbiology Antibigram Committee (CA-SFM). Subsequently, strains whose resistance to carbapenems is confirmed undergo Hodge test.

**Results:** 211 strains of *Klebsiella pneumoniae* were analyzed. They came mostly from the department of internal medicine (40.9%) followed by department of surgery (24.4%) and intensive care unit (11, 8%). The samples were most frequently obtained from the urinary tract (63.8%); pus (16.5%) and blood cultures (11.8%). 27% of the strains produced extended spectrum of beta-lactamase (ESBL). 03 strains were resistant to ertapenem by disc diffusion. Investigations of these 03 strains in E-test shown that, they were resistant to ertapenem but susceptible to imipenem. Tested by Hodge method, 03 strains gave repeatedly positive results. Thus, rate of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC type in our study is 1.42%.

**Conclusion:** Our study shows the evidence of *Klebsiella pneumoniae* type carbapenemase (KPC) in Military Teaching Hospital of Rabat. However, the gene encoding the type of resistance must be determined by molecular methods.

## ملخص

**العنوان :** البحث عن الكربابنيماز في الكلبسييلة الرئوية بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.  
**الكاتبة :** عبدو كريمو عانثشتو.  
**الكلمات الأساسية :** الكربابنيماز الكلبسييلة الرئوية.

**مقدمة :** تمثل الكربابنيم الجزينات المختارة لعلاج التعففات الإستشفائية. منذ عام 1996، كان هناك ظهور وانتشار سلالات للأمعائيات مقاومة لهذه الجزينات. تنتج المقاومة عن عدة آليات بما في ذلك إنتاج الكربابنيماز عند السلالات البكتيرية. والهدف من عملنا هو البحث عن إنتاج الكربابنيماز عند الكلبسييلة الرئوية باستعمال طرق النمط مظهري بمختبر علم الأحياء الدقيقة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

**أساليب وطرق:** يتعلق الأمر بدراسة مستقبلية بمختبر علم الأحياء الدقيقة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط خلال الفترة الممتدة من مايو إلى أكتوبر 2010. شملت دراستنا سلالات الكلبسييلة الرئوية التي تم جمعها خلال فترة الدراسة والسلالات المحفوظ بها في المختبر. وقد تمت معاينة هذه السلالات لتحديد قطر حساسيتها بالنسبة للإميبينيم والإرتابينيم. تم إجراء تقنية اختبار التقييم (E-Test) لتحديد التركيز الأدنى بالنسبة للإميبينيم والإرتابينيم لمعرفة السلالات اللواتي تتوفر على حساسية منخفضة. في وقت لاحق، السلالات التي تأكدت مقاومتها للكربابنيم، خضعت لاختبار هودج. تم تفسير النتائج على ضوء توصيات لجنة الأنثيبيوغرام من الجمعية الفرنسية لعلم الأحياء المجهرية.

**نتائج:** قد تم تحليل 211 سلالة من الكلبسييلة الرئوية، ويرجع مصدر معظمها للمصالح التي يقضي فيها المرضى مدة طويلة من المرض وكذلك الحالة المرضية للمرضى: تأتي في مقدمتها الخدمات الصحية بنسبة: (40,9%)، يليه أقسام العمليات الجراحية بنسبة: (24,4%)، ثم الإنعاش بنسبة: (11,8%). والعينات الأكثر ترددا تمثلت في البول ب: (63,8%)، يليه القيح ب: (16,5%)، ثم زراعة الدم ب: (11,8%). مثلت السلالات التي توفرت على النمط الظاهري لبيطا لكتاماز ذات الطيف الواسع (BLSE) نسبة (27%). وشكلت ثلاثة سلالات منها مقاومة للإرتابينيم. كانت نفس هذه السلالات مقاومة حسب نتائج اختبار التقييم (E-Test) (الإرتابينيم) وإيجابية بالنسبة لاختبار هودج. وهذا يتوافق مع معدل الكلبسييلة الرئوية منتجة للكربابنيماز من نوع (KPC) بنسبة: (1,42%).

**خاتمة :** وفي ختام دراستنا ، تم تحديد ثلاث سلالات من نوع الكلبسييلة الرئوية منتجة للكربابنيماز ، مما يؤكد وجود هذا النمط الظاهري بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط. ومع ذلك، لا يمكن تحديد الجينة المسؤولة عن هذا النوع من المقاومة إلا بواسطة طرق الدراسة الجزيئية.

## SERMENT DE GALIEN



*Je jure en présence des maîtres de cette Faculté :*

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *d'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *d'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *de ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé des mes confrères si je manquais à mes engagements*



البحث عن الكربانيماز في الكلبسيلا الرئوية  
بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: عبدو كريمو عائشتو

المزودة في: 21 أكتوبر 1983 بمردى (النيجر)

لذيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الكربانيماز – الكلبسيلا الرئوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

عضوة مشرفة

السيد: ميمون زهدى

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: هشام أزندور

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيدة: سعاد أزماط

أستاذة مساعدة في الكيمياء الجزئية

أعضاء

}